

« Cancers du sein »

Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence

Saint-Paul-de-Vence

Promoteur : Cours de Saint-Paul-de-Vence

Organisation : LOb Conseils

Comité d'organisation : M. Namer, J. Gligorov, E. Luporsi, D. Serin

RPC
Saint Paul de Vence 2005



Cancers du sein

Groupe de travail

Liste de médecins référents invités en regard du sujet choisi et répartis sur l'ensemble du territoire français.

Fabrice ANDRE (Villejuif)
 Emmanuel BARRANGER (Paris)
 Jacques BONNETERRE (Lille)
 Patricia DE CREMOUX (Paris)
 Philippe CHOLLET
 (Clermont-Ferrand)
 Krishna CLOUGH (Paris)
 Bruno CUTULI (Reims)
 Marc DEBLED (Bordeaux)
 Thierry DELOZIER (Caen)
 Francette ETTORE (Nice)
 Pierre FUMOLEAU (Dijon)
 Jean-Paul GUASTALLA (Lyon)
 Jean-Marc GUINEBRETIERE
 (St-Cloud)
 Michel HERY (Monaco)
 Louis MAURIAC (Bordeaux)
 Sylvie MENARD (Milan)
 Jean-Baptiste MERIC (Paris)
 Frédérique PENAULT-LLORCA
 (Clermont-Ferrand)
 Thierry PETIT (Strasbourg)
 Henri ROCHE (Toulouse)
 Jean-Philippe SPANO (Paris)
 Marc SPIELMANN (Villejuif)
 Serge UZAN (Paris)
 Patrice VIENS (Marseille)

Groupe de lecture

Emmanuel ACHILLE (Strasbourg)
 Lydie AIMARD (Marseille)
 Thierry ALTWEGG (Dijon)
 Eric-Charles ANTOINE (Paris)
 Bernard ASSELAIN (Paris)
 François BERTUCCI (Marseille)
 Laurent CALS (Toulon)
 Mario CAMPONE (Nantes)
 Yvan COSCAS (Paris)
 Paul-Henri COTTU (Paris)
 Bruno COUDERT (Dijon)
 Adel COURDI (Nice)
 Philippe DALIVOUST (Marseille)
 Véronique DIERAS (Paris)
 Nadine DOHOLOU (Bordeaux)
 Marc ESPIE (Paris)
 Thomas FACCHINI (Reims)
 Jean-Marc FERRERO (Nice)
 Joseph GLIGOROV (Paris)
 Anne-Claire HARDY-BESSARD
 (Saint-Brieuc)
 Pierre KERBRAT (Rennes)
 Anne LESUR (Nancy)
 Alain LORTHOLARY (Nantes)
 Jean-Pierre LOTZ (Paris)
 Elisabeth LUPORSI
 (Vandœuvre-lès-Nancy)
 Catherine MAESTRO (Nice)
 Jean-Pierre MARTIN (Lyon)
 Jean-Louis MISSET (Paris)
 Alain MONNIER (Montbéliard)

Jean-Marc NABHOLTZ (Paris)
 Hervé NAMAN (Mougins)
 Moïse NAMER (Nice)
 Claude NOS (Paris)
 Raoult PAYAN (Grenoble)
 Pascal PIEDBOIS (Créteil)
 Jean-Yves PIERGA (Paris)
 Xavier PIVOT (Besançon)
 Pierre POUILLART (Paris)
 Isabelle RAY-COCQUARD (Lyon)
 Jacques ROUESSE (St-Cloud)
 Daniel SERIN (Avignon)
 Hélène SIMON (Brest)
 Eric TESSIER (Mougins)
 Véronique TRILLET-LENOIR (Lyon)
 Michèle TUBIANA-HULIN (St-Cloud)
 Jean-Louis WENDLING (Toulon)
 Laurent ZELEK (Créteil)

La présente recommandation a été réalisée avec le soutien des partenaires suivants :

- Amgen
- AstraZeneca
- Chiron
- Janssen-Cilag/OBF
- Lilly
- Novartis
- Pfizer
- Sanofi-Aventis
- Roche

Résumé: Cet article présente les conclusions d'un groupe de travail appliquant la méthodologie ANAES en ce qui concerne :

1. Le traitement de l'aisselle.

"Breast Cancers"

Recommendations for clinical practice from Saint Paul de Vence

Abstract: This article present the conclusions obtained by a working group applying ANAES methodology to the following:

2. La prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2.

3. L'hormonothérapie adjuvante.

4. La chimiothérapie adjuvante.

1. Axillary exploration, clearance and treatments for non-metastatic breast cancers.

2. Treatment of over-expressed HER2 breast cancers.

3. Adjuvant hormonal treatments for breast cancers.

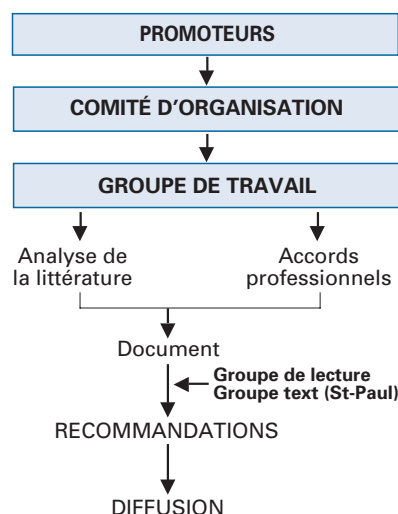
Mots clés : Cancer du sein – Recommandations – Creux axillaire – Ganglion sentinelle – Radiothérapie – HER2 – Traitements adjuvants – Chimiothérapie – Traitements antihormonaux

4. Adjuvant chemotherapy treatments for breast cancers.

Keywords: Breast cancer – Recommendations – Axilla – Sentinel node biopsy – Radiotherapy – HER2 – Adjuvant treatment – Chemotherapy – Endocrine treatment

Méthodologie

La méthodologie suivie pour les recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) de Saint-Paul-de-Vence est celle décrite par l'ANAES (cf. schéma) et le cadre fourni pour l'évaluation de la qualité de la formulation des RPC et la qualité de certains aspects des recommandations est celui de la grille AGREE.



Les RPC de Saint-Paul-de-Vence 2005 « Cancers du sein » sont basées sur :

- une analyse exhaustive de la littérature ;
- des accords professionnels ;
- des avis d'experts pour définir des suggestions (ou orientations) vers des études (ou essais) cliniques à mettre en place.

La méthodologie ANAES est présentée lors de la première réunion du Groupe de travail. Les documents remis et expliqués à cette occasion sont :

- grille AGREE et ses domaines :
 - objectifs ;
 - participation des groupes concernés ;
 - rigueur d'élaboration ;
 - clarté et présentation ;
 - applicabilité ;
 - indépendance éditoriale ;
- guide d'analyse de la littérature :
 - grille d'évaluation de lecture ;
 - tableau des niveaux de preuve ;
- guide méthodologique de l'ANAES pour les recommandations :

- guide pour la rédaction du document ;
 - fiche de conflit d'intérêt ;
 - coordonnées du groupe de travail ;
 - présentation de la BFES.

Le Comité d'organisation

Depuis 20 ans, à Saint-Paul-de-Vence sont organisés tous les deux ans des cours sur l'actualisation des connaissances dans la prise en charge du cancer du sein. Ces cours ont été organisés par Michel Héry (Hôpital Princesse Grace, Monaco), Moïse Namer (FNCLCC, Centre A. Lacassagne, Nice), Daniel Serin (Clinique Sainte-Catherine, Avignon) et Marc Spielmann (FNCLCC, Institut Gustave-Roussy, Villejuif).

À l'issue du dernier cours de 2003, compte tenu :

- de la nécessité pour les praticiens d'avoir à leur disposition des recommandations pour la pratique clinique actualisées et validées par une méthodologie rigoureuse et éprouvée ;
- du niveau d'information scientifique exhaustif et actualisé lors des cours de St-Paul-de-Vence.

les organisateurs de ces cours avec Joseph Gligorov (Cancer Est, APHP Tenon, Paris) ont initié cette démarche d'élaboration des recommandations.

Un comité d'organisation veille à respecter la bonne pratique de l'élaboration de ces recommandations, ainsi que la méthodologie validée par des instances nationales comme l'ANAES, la Fédération nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (SOR) et des sociétés savantes :

- la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM) ;
- la Société Française de Radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- le Collège de Gynécologie ;
- European School of Oncology (expression française).

Le Comité d'organisation est composé de 4 membres :

- Professeur Moïse Namer (CAC, Nice) ;
- Docteur Joseph Gligorov (Cancer Est, APHP Tenon, Paris) ;
- Docteur Elisabeth Luporsi (FNCLCC (SOR), Centre A. Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy) ;
- Docteur Daniel Serin (Clinique Sainte-Catherine, Avignon).

La présentation de ces premières recommandations était prévue pour le Cours de Saint-Paul 2005. Les organisateurs souhaitent qu'une réactualisation régulière des recommandations se pérennise de façon bilatérale dans le cadre de ce cours.

Au vu des avancées thérapeutiques récentes dans le domaine de la prise en charge du cancer du sein non métastatique et des cancers du sein avec surexpression d'HER2, le comité d'organisation a souhaité orienter le travail de ces premières recommandations vers 4 points :

- traitement de l'aisselle ;
- prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2 ;
- l'hormonothérapie adjuvante ;
- la chimiothérapie adjuvante.

Ces recommandations seront réactualisées en 2007 et d'autres thèmes seront abordés en fonction de l'actualité sénologique.

L'objectif principal de ces recommandations est de représenter une aide à la pratique clinique. Leur diffusion s'effectuera par l'intermédiaire de publication nationale et internationale ainsi que leur accès libre sur le net.

Titre

Le Comité d'organisation a adopté le libellé suivant, tenant compte des orientations spécifiques de l'ANAES et du caractère évolutif des recommandations :

Recommandations pour la pratique clinique Saint-Paul-de-Vence 2005 « Cancers du sein »

- traitement de l'aisselle ;
- prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2 ;

- l'hormonothérapie adjuvante ;
- la chimiothérapie adjuvante.

Les questions

Le titre est décliné autour des quatre thèmes précédemment cités.

Les questions principales à retenir pour chacun des quatre thèmes sont déterminées et validées en plénière par l'ensemble du Groupe de travail lors de la première réunion.

Constitution du Groupe de travail

Le Comité d'organisation propose une liste de médecins référents en regard du sujet choisi et réparti sur l'ensemble du territoire français (cf. annexe).

Constitution du Groupe de lecture

Sur les mêmes critères que pour le Groupe de travail, le Comité d'organisation propose une liste de personnalités (cf. annexe). Le groupe de lecture est consulté par courrier et est invité à formuler ses remarques sur l'argumentaire des recommandations. Les commentaires du Groupe de lecture sont examinés par le Groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Stratégie de la recherche documentaire

La recherche documentaire

Les banques de données MEDLINE et EXCEPTA Medica (comprenant EMBASE et PASCAL) en français et en anglais ont été interrogées de 1996 à 2004 avec les mots clés majeurs définis par thème et validés par le Groupe de travail en plénière lors de la première réunion.

Le thème retenu par le Comité d'organisation n'a donné lieu, à ce jour, à aucun texte de recommandation en France ou en Europe.

Les articles sélectionnés ont été analysés selon les principes de lecture critique, formalisés par les grilles de lecture proposées par le service de recommandations professionnelles de l'ANAES.

Les recommandations rédigées par le Groupe de travail répondent aux quatre questions proposées, en s'appuyant sur l'analyse de la littérature scientifique et, lorsqu'une

référence de niveau suffisant n'était disponible, sur un accord professionnel fort (dégagé au cours d'échanges entre les membres du groupe de travail, par courrier et en réunions plénières).

La stratégie de recherche a porté sur : les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues de la littérature, méta-analyses et abstracts issus des grands congrès médicaux.

Au cours de l'élaboration des recommandations, les quatre thèmes ont été ciblés comme suit. Le descripteur majeur commun a été « breast-neoplasm » sur MEDL et « breast-tumor » sur EMED.

Les mots clés utilisés ont été choisis en fonction des thèmes :

Traitement de l'aiselle

MEDL : descripteur majeur « axillary » et « sentinel-lymph-node-biopsy » « axillary » et « sentinel node » dans le titre.

EMED : descripteur majeur « axillary-lymph-node », « axillary » et « sentinel-lymph-node », « axillary » dans le titre.

2 104 références ont été obtenues.

Ce thème étant particulièrement hétérogène, une recherche complémentaire est effectuée sur les séries de mots clés suivants :

– Breast carcinoma – Sentinel node – Technique – Surgery – Lymphoscintigraphy – Blue dye – Surgical pathology – Learning curve – Immunohistochemistry – Micrometastasis – Isolated tumor cells.

– Breast cancer – Axillary radiotherapy.

1 207 références obtenues majoritairement incluses parmi les 2 104 précédemment obtenues.

Prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2

MEDL : à partir de HER2 dans le texte. Descripteur « genes-ERBB-2 ».

EMED : à partir du descripteur « epidermal-growth-factor-receptor-2 ».

1 162 références ont été obtenues.

L'hormonothérapie adjuvante

MEDL : descripteur « chemotherapy-adjuvant » et « antineoplastic-agents-hormonal ».

EMED : descripteurs « adjuvant-therapy » et « cancer-hormone-therapy ».

902 références ont été obtenues.

Tableau 1. Niveaux de preuve scientifique et gradation des recommandations d'après ANAES 2000

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Nota : le grade de la recommandation qui découle du niveau de preuve scientifique des articles est indiqué dans ce texte long dans le résumé des recommandations. Le niveau de preuve des recommandations apparaît également à la suite de chaque référence dans la bibliographie

La chimiothérapie adjuvante

MEDL : descripteur « chemotherapy adjuvant ».

EMED : descripteur « adjuvant-chemotherapy ».

2 180 références ont été obtenues.

Une recherche d'abstracts sur les années 2002, 2003, 2004 sur les sites Internet de l'ASCO, San Antonio, ECCO et ESMO a été effectuée.

250 références ont été obtenues.

Les membres du Groupe de travail ont ajouté 131 références issues de leurs bibliothèques personnelles ou de commandes individuelles.

Au total :

– plus de 7 000 abstracts ont été sélectionnés et analysés par le Groupe de travail ;

– 328 articles ont été commandés pour l'élaboration de la recommandation.

Addendum

Le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations publié par l'ANAES (janvier 2000) permet d'évaluer le niveau de preuve scientifique apporté par un article en fonction de différents critères (cf. Tableau 1).

Le traitement de l'aisselle

Objectifs : définir la stratégie optimale de l'exploration et du traitement de l'aisselle pour les tumeurs opérables d'emblée (cancers infiltrants T0 T1 T2 T3 de moins de 7 cm, N0 N1).

Indications et bénéfices du curage axillaire

Le curage axillaire (CA) fait partie intégrante du traitement chirurgical standard des cancers du sein infiltrants. Les objectifs théoriques de ce curage sont :

- exérèse de métastases axillaires, cliniques ou infracliniques, afin d'assurer le meilleur contrôle local ;
- amélioration potentielle de la survie, par exérèse complète de la maladie locorégionale et la réduction du risque de récurrence locale axillaire ;
- enregistrement d'un facteur pronostique majeur ;
- choix du traitement postopératoire le plus adapté, en fonction de la connaissance du statut ganglionnaire histologique.

Curage axillaire et contrôle locorégional

Initialement, le CA était réalisé pour pratiquer l'exérèse de métastases axillaires cliniquement palpables, pour des cancers du sein diagnostiqués à un stade évolué. Pour toutes les patientes N0 N1, il permet d'obtenir un excellent contrôle local axillaire : le risque de récurrence axillaire après curage est compris entre 1 et 3 % (niveau 1) [84, 115, 198, 257]. Cependant, toutes les métastases axillaires ne donnent pas lieu à une récurrence axillaire. Un essai rando-

misé ancien (niveau 1) [110] montre que dans une population sans envahissement ganglionnaire clinique, le taux d'envahissement axillaire après curage était de 40 %, alors que le taux observé de récurrence axillaire pour les patientes traitées par mastectomie sans traitement de l'aisselle était de 17 % à 10 ans ; la majorité de ces récurrences survenant dans les deux premières années après mastectomie. Ce taux est cependant certainement sous-estimé (niveau 2) [256].

Des études plus récentes (niveau 2) [143] montrent que pour les cancers infiltrants de moins de 10 mm (série de patientes postménopausées traitées par tamoxifène), en l'absence de tout traitement axillaire, le taux de récurrence axillaire à cinq ans est inférieur à 2 %, mais qu'il est de 10 % pour les tumeurs comprises entre 10 et 20 mm et 18 % pour des tumeurs de plus de 20 mm.

De nombreux auteurs ont tenté de définir un sous-groupe de patientes pour lesquelles on pouvait se passer de CA. Cependant, bien que le risque d'envahissement ganglionnaire soit directement proportionnel à la taille de la tumeur, il n'existe pas de taille tumorale en dessous de laquelle ce risque apparaisse négligeable : le risque d'envahissement ganglionnaire des tumeurs de moins de 5 mm varie

selon les séries de 4 à 17 %, et de 10 à 31 % pour les tumeurs de 5 à 10 mm (niveau 1) [15, 49, 202, 281]. Ainsi, il semble impossible de sélectionner, sur le seul volume tumoral, un sous-groupe de patientes pour lequel le risque d'envahissement ganglionnaire soit négligeable. La seule exception concerne certaines formes histologiques (cancer tubuleux et mucineux, dans leur forme pure) pour lesquels le risque d'envahissement ganglionnaire ne justifie pas de CA en cas de tumeur de petit volume (< 5 mm) (niveau 1) [172, 234].

Une autre approche consiste à utiliser des modèles multifactoriels associant le volume tumoral à des paramètres histologiques et biologiques (niveau 2) [227]. On peut ainsi sélectionner des sous-groupes pour lesquels le risque d'envahissement ganglionnaire est toujours inférieur à 3 % (niveau 2) [18] : c'est le cas en particulier des patientes ménopausées, présentant une tumeur infiltrante inférieure ou égale à 5 mm, SBR I et mucineux pur, sans embolies lymphatiques ou vasculaires, RH+.

Curage axillaire et survie globale

Le bénéfice du CA concernant la survie reste très controversé. Plusieurs essais randomisés ont comparé le curage axillaire à la radiothérapie axillaire (niveau 1) [198] ou

à l'absence de traitement de l'aisselle (niveau 1) [115]. Aucune différence n'a été observée au niveau de la survie globale. Cependant, l'analyse de l'ensemble des essais montre une tendance à une amélioration de la survie globale pour les patientes ayant bénéficié d'un CA par rapport aux patientes n'ayant pas eu de traitement de l'aisselle (niveau 1) [110, 181, 228].

Curage axillaire et pronostic

L'envahissement ganglionnaire reste, dans toutes les études unies et multivariées, un facteur pronostique fondamental (niveau 1) [110, 327], les taux de survie étant inversement proportionnels au nombre de ganglions envahis. La connaissance d'autres facteurs pronostiques, qu'ils soient cliniques, histologiques ou biologiques, ne permet pas à ce jour de se passer de la connaissance du statut ganglionnaire, en particulier pour les cancers du sein opérables d'emblée.

Curage axillaire et traitement postopératoire

Tous les protocoles thérapeutiques tiennent compte de l'envahissement ganglionnaire afin de proposer le traitement postopératoire le plus adapté à chaque patiente (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie, ...). Compte tenu de l'extension des indications de traitement adjuvant, certains ont suggéré que la connaissance du statut ganglionnaire (N) devenait parfois inutile, la décision de traitement adjuvant étant prise sur d'autres facteurs que le N. Néanmoins, la connaissance du statut ganglionnaire reste recommandée car elle permet :

- de confirmer l'indication d'absence de chimiothérapie chez les patientes ayant par ailleurs des facteurs de bon pronostic ;
- de poser l'indication de chimiothérapie adjuvante chez les patientes N+ ;
- d'adapter les traitements postopératoires au nombre de ganglions atteints (chimiothérapie, radiothérapie) ;
- d'enregistrer le statut ganglionnaire à visée d'évaluation thérapeutique ;

– enfin, en cas de chimiothérapie néo-adjuvante, la réponse axillaire histopathologique reste un facteur pronostic indépendant.

Le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer du sein

Le dépistage du cancer du sein permet de diagnostiquer des cancers de petite taille, souvent infra-cliniques pour lesquels le risque d'envahissement ganglionnaire est faible : plus de 70 % des patientes ayant un cancer du sein de moins de 20 mm n'ont pas d'envahissement axillaire (niveau 1) [49].

Le concept de ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle (GS) est par définition le premier relais lymphatique dans lequel se draine le flux lymphatique en provenance de la tumeur. Depuis les premières publications de Krag (niveau 2) [180] et Giuliano (niveau 2) [136] sur le GS dans le cancer du sein, plus de 1 800 publications sont référencées dans Medline (niveau 1). Cependant, l'introduction de cette technique en routine ne fait toujours pas l'objet d'un consensus en France, et voit s'opposer les experts.

En 2001, un groupe d'experts internationaux proposait que cette technique remplace le CA en routine pour les cancers du sein inférieurs à 3 cm (niveau 2) [275]. En France, les SOR et l'ANAES considéraient en 2002 qu'il s'agissait toujours d'une technique en cours d'évaluation (niveau 2) [9]. L'objectif du groupe de travail a été, après une analyse de la littérature, de déterminer s'il existait un groupe de patientes pour lesquelles la technique du GS pouvait être proposée en routine, et dans quelles conditions.

Dans l'idéal, le prélèvement du ganglion sentinelle devrait permettre d'évaluer avec précision le statut ganglionnaire de l'aisselle, en évitant aux patientes N- la morbidité liée au curage axillaire (niveau 1) [258].

Les obstacles théoriques à l'utilisation de la technique du GS en standard sont l'absence de consen-

sus quant aux modalités techniques du repérage et d'analyse histopathologique du GS, l'incertitude quant au taux d'identification, et surtout le risque de faux négatifs (GS indemne de métastase alors qu'il existe un envahissement du reste du creux axillaire).

Taux d'identification

Le taux d'identification est compris, selon les séries et les techniques utilisées, entre 66 et 100 % (niveau 1) [174]. Les taux d'identification les plus élevés sont obtenus par technique combinée (radio-isotope et bleu) : ils sont alors toujours supérieurs à 90 %. L'expérience de l'opérateur est également un facteur déterminant, les taux d'identification croissant avec le nombre de cas effectués par chirurgien.

Faux négatifs

Le risque principal de la technique du GS est le risque de faux négatifs. Selon les séries, il varie entre 0 % (niveau 2) [252] et 19 % (niveau 2) [108]. Il est en moyenne compris entre 5 et 10 %, plus élevé dans les séries multicentriques (niveau 1) [212] que dans les séries unicentriques (niveau 2) [223]. Ces faux négatifs sont source de sous-évaluation de la maladie, et d'un potentiel sous traitement, avec des conséquences éventuelles sur la survie. Enfin, laisser en place un ganglion envahi expose au risque de récurrence axillaire.

Le principe du GS est celui d'une chirurgie sélective. Cependant, plus le nombre de GS prélevés augmente, plus le taux de faux négatifs diminue (niveau 1) [315].

Les paramètres qui permettent de réduire le taux de faux négatifs sont les suivants :

- expérience du chirurgien (niveau 1) [291], qui a validé sa phase d'apprentissage ;
- analyse du GS en coupes multiples (niveau 1) [66, 305] ;
- utilisation d'une technique mixte plutôt que d'un seul traceur lymphophile (niveau 1) [212, 253] ;
- prélèvement de plus d'un ganglion sentinelle (niveau 1) [73, 142, 315].

Afin que cette technique soit fiable, elle doit s'adresser à une population sélectionnée de patientes, être pratiquée avec une technique rigoureuse et après une formation et une expérience multidisciplinaire aussi bien de la part du chirurgien, du médecin nucléaire que de l'anatomo-pathologiste. Tout chirurgien (ou toute équipe) qui souhaite débiter la technique du GS doit commencer par évaluer son taux d'identification et son taux de faux négatifs, ce dernier imposant la pratique d'un CA systématique après le prélèvement du GS. Cette période constitue la « phase d'apprentissage » (niveau 1) [30].

Par ailleurs, le risque d'envahissement ganglionnaire est fonction de la taille tumorale : dans le groupe des tumeurs comprises entre 0 et 2 cm, le risque moyen d'envahissement ganglionnaire est d'environ 20 %. Si l'on admet que le taux de faux négatifs est de 5 %, une patiente sur 100 sera sous-évaluée dans cette population par la technique du GS. Ceci correspond au risque de skip métastases après CA (niveau 1) [267].

Contre-indications au prélèvement du ganglion sentinelle

La découverte d'adénopathie axillaire palpable, suspecte à l'examen clinique constitue une contre-indication à la technique du GS. Ces patientes ont, en effet, plus de 60 % de risque d'avoir une aisselle métastatique (niveau 1) [115].

Les traitements néo-adjuvants (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie antérieure) sont également des contre-indications à la procédure, en dehors d'essais cliniques, bien que des études préliminaires aient montré la faisabilité du prélèvement du GS après chimiothérapie d'induction (niveau 2) [184, 235].

Des antécédents de chirurgie esthétique du sein (plastie mammaire de réduction ou pose d'implants) ou du creux axillaire (antécédents de CA ou de biopsie du GS) constituent une contre-indication à la procédure. En effet, ces interventions peuvent modifier le drainage

lymphatique du sein vers le creux axillaire, et la fiabilité de la biopsie du GS n'est pas démontrée dans cette situation. De même, les conséquences d'une tumorectomie récente font actuellement l'objet de discussions d'experts. Il semble que le taux de détection soit diminué en cas de chirurgie préalable, et les conséquences sur le taux de faux négatifs sont incertaines. Une seule étude (niveau 2) [316] a montré que le taux de faux négatifs est identique chez les patientes ayant eu une tumorectomie récente. Cependant, le groupe recommande, dans l'attente d'études complémentaires, que la technique du GS soit pratiquée tumeur en place, par abord premier de l'aisselle, le diagnostic de carcinome infiltrant ayant été fait par prélèvement percutané préalable.

En cas de cancer du sein multicentrique, les éléments de la littérature sont divergents : la technique du GS n'est donc pas recommandée dans cette indication (niveau 1) [141, 169, 301].

Essais en cours

Comme pour toute nouvelle technique, l'impact, sur la survie et de risque de récurrence axillaire, du remplacement du CA par la biopsie du GS n'est pas déterminé avec précision. C'est pourquoi, il est indispensable d'informer clairement les patientes bénéficiant de cette technique de l'absence de données à long terme. Néanmoins, depuis 1998, plusieurs études prospectives randomisées ont été initiées, afin de comparer le prélèvement du GS au CA.

L'essai « National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project » (NSABP-B32) randomise les patientes ayant eu un prélèvement du GS indemne de métastases en deux groupes : CA ou aucun traitement axillaire complémentaire. Cette étude multicentrique (80 sites) a terminé d'inclure plus de 5 600 patientes (niveau 1) [182]. Les résultats préliminaires montrent, après double technique de détection, un taux d'identification de 97 % et un taux de faux négatifs de 9,7 %. Le risque de récurrence axillaire n'est pas encore

évalué du fait du faible recul moyen à ce jour (18 mois). D'autres études européennes multicentriques comparent le CA et la technique du GS : l'essai « ALMANAC » en Grande-Bretagne a fini d'inclure 1 031 patientes. Les analyses intermédiaires de cet essai confirment la moindre morbidité du prélèvement du GS par rapport au CA. En France, l'essai GS-01 randomise également CA et GS pour les patientes présentant un cancer du sein infiltrant de moins de 3 cm. Le groupe recommande que les équipes qui débiter dans la pratique du GS incluent leurs patientes dans cet essai.

L'analyse du GS peut mettre en évidence des micrométastases axillaires (taille comprise entre 0,2 et 2 mm), qui posent le problème de leur pronostic et de leur prise en charge thérapeutique. L'« American College of Surgeons Oncology Group » évalue la valeur pronostique des micrométastases axillaires après prélèvement du GS (ACOSOG-Z0010 et Z0011) (niveau 1) [314] : les patientes ayant un GS métastatique sont ensuite randomisées entre un CA et aucun traitement axillaire. Cette étude prospective (5 000 patientes incluses) va permettre d'évaluer la valeur pronostique des micrométastases axillaires.

Un autre essai randomisé (essai « AMAROS » de l'EORTC (niveau 1) [206]) compare en cas d'envahissement du GS, un CA complémentaire ou une radiothérapie axillaire (1 500 patientes).

Bien qu'assortie d'un recul encore limité, l'analyse des taux de récurrence axillaire après prélèvement du GS sans curage axillaire a fait l'objet de nombreuses publications. Langer *et al.* (niveau 2) [185] ont repris une série de 122 patientes N-ayant eu un prélèvement isolé du GS seul : une récurrence axillaire (0,7 %) était survenue avec un recul médian de 48 mois. De même, Schrenk *et al.* (niveau 2) [274], avec un recul médian de 22 mois, n'ont pas observé de récurrence axillaire, sur 145 patientes ayant eu un prélèvement du GS sans CA. L'étude de

Zervos *et al.* portait sur 266 patientes : aucune récurrence axillaire n'a été observée (suivi moyen de 19 mois) (niveau 2) [325]. Roumen *et al.* ont observé une seule récurrence axillaire (à 14 mois) sur une série de 100 patientes (niveau 2) [269]. La série la plus importante est celle du Memorial Sloan Kettering (niveau 1) [222]. Elle porte sur 2 340 patientes : avec un suivi moyen de 31 mois, le taux de récurrence axillaire après biopsie du GS était inférieur à 0,5 %.

Conclusion

La technique du GS n'a pas encore été validée par des études prospectives randomisées. Son principal écueil est lié aux risques de faux négatifs de la technique. Ce risque peut être réduit à condition de sélectionner les indications, de combiner les deux techniques d'identification et de respecter une phase d'apprentissage.

Techniques de prélèvement et d'analyse du ganglion sentinelle

Techniques de détection

L'ensemble des experts recommande de pratiquer une double détection pour se former à la technique du GS (niveau 2) [275]. Cependant, chaque opérateur et chaque institution peut utiliser l'une ou l'autre méthode après une période d'apprentissage adéquate. Néanmoins, la plupart des équipes pratiquant la technique du GS continuent d'effectuer une double détection, qui permet non seulement d'améliorer le taux de détection mais aussi de réduire le risque de faux négatifs. Dans une étude multicentrique portant sur 806 cas, McMasters a montré que le taux de faux négatif était de 11,8 % en utilisant un seul traceur contre 5,8 % avec les deux traceurs (niveau 1) [212]. Cody *et al.* ont montré sur une série de 966 patientes que la technique combinée permettait d'améliorer le taux de détection du GS (niveau 1) [59].

Sites d'injection

Le site et la profondeur d'injection ne sont pas actuellement consensuels : les sites intradermiques, sous-cutanés (en regard de la tumeur ou

périaréolaire), péri-tumoral ou intra-tumoral ont été décrits et utilisés, isolément ou en association (niveau 2) [51, 101, 167, 237, 238, 278]. L'injection superficielle du traceur radioactif, qu'elle soit périaréolaire, sous-cutanée ou sous-dermique ne permet d'identifier que les GS axillaires (niveau 2) [34]. À l'inverse, les injections péri-tumorales, intra-parenchymateuses profondes, permettent de mettre également en évidence les GS extra-axillaires, en particulier mammaire interne (niveau 2) [279].

Dans une étude multicentrique portant sur plus de 2 000 cas, McMasters *et al.* ont montré que les injections péri-tumorales intra-parenchymateuse, sous-dermique et intradermique avaient des résultats équivalents concernant le taux d'identification, mais sans analyser les taux de faux négatifs (niveau 1) [213]. Les injections périaréolaires donnent également d'excellents résultats en termes de taux d'identification, mais sont mal documentées en termes de faux négatifs (niveau 2) [51, 101, 167, 237, 238, 278].

Lymphoscintigraphie

Lorsque la technique isotopique est utilisée, il est recommandé d'effectuer une lymphoscintigraphie pré-opératoire, qui permet de mettre en évidence un drainage lymphatique axillaire ou extra-axillaire, ainsi que le nombre de GS détectés. Elle faciliterait également le geste du chirurgien en précisant la localisation axillaire du ou des GS (c'est-à-dire à la base du creux axillaire ou plus haut situés).

Le délai optimal entre l'injection du traceur et la lymphoscintigraphie dépend du site d'injection. L'injection sous-dermique ou intradermique (péri-tumorale ou périaréolaire) diffuse rapidement dans les canaux lymphatiques et nécessite une imagerie dans les 10 minutes après l'injection. En cas d'injection péri-tumorale plus profonde, la lymphoscintigraphie peut être débutée 2 à 4 h après l'injection.

Les auteurs sont cependant partagés sur l'intérêt d'une lymphoscintigraphie pré-opératoire (niveau 2)

[43, 146, 275], certaines équipes nord-américaines considérant en particulier que cet examen alourdit la procédure du GS sans réel bénéfice.

Courbe d'apprentissage

Elle constitue l'assurance-qualité de cette technique, en incluant chirurgien, médecin nucléaire et anatomopathologiste. D'une manière unanime, le chirurgien, et par conséquent les autres intervenants de cette technique (médecin nucléaire et anatomopathologiste) doivent réaliser une phase d'apprentissage durant laquelle la biopsie du GS est systématiquement suivie d'un CA. Chaque chirurgien peut ainsi calculer ses résultats concernant le taux de détection et de faux négatif et vérifier s'il se situe dans les taux recommandés (taux de détection supérieur ou égal à 90 % et taux de faux négatif inférieur ou égal à 5 %) avant de pratiquer cette technique en routine. D'autres facteurs peuvent intervenir afin d'améliorer cette phase d'apprentissage : l'utilisation d'une méthode combinée (détection colorimétrique et isotopique) et l'assistance d'un chirurgien ayant validé sa « courbe » d'apprentissage.

Cette période d'apprentissage avait déjà été évoquée, au milieu des années 1990 par Giuliano (niveau 2) [136] : il avait montré que le taux de détection du GS augmentait avec le nombre de procédures effectuées. Cox *et al.* ont confirmé que le taux de détection était fonction du nombre de procédures réalisées par mois : parmi 16 chirurgiens ayant pratiqué 2 255 procédures, le taux de détection était de 86 % pour les chirurgiens qui pratiquaient entre 3 et 6 procédures par mois contre 97 % pour ceux qui réalisaient plus de 6 procédures par mois (niveau 1) [65]. Cependant, il existe peu d'études qui ont corrélié le taux de faux négatifs à l'expérience de l'opérateur. En analysant les résultats de plusieurs études multicentriques, Tafta a confirmé que le taux de faux négatif (et de détection) était corrélié à l'expérience du chirurgien (niveau 1) [200, 282, 292].

Cependant, le nombre de procédures à effectuer dans le cadre de cette

phrase d'apprentissage n'est pas clairement défini, et fait l'objet de nombreuses discussions, le nombre proposé variant selon les auteurs de 10 à 150 ! L'analyse statistique montre qu'il faudrait réaliser un très grand nombre de procédures pour obtenir un taux de faux négatif fiable (avec un intervalle de confiance de 95 %). Tanis a calculé qu'il fallait réaliser au moins 150 procédures, dont 60 avec envahissement du GS pour évaluer correctement le taux de faux négatif (niveau 1) [296], ce qui rend la diffusion de la technique très difficile. L'apprentissage par « tutorat » (interventions pratiquées en binôme avec un chirurgien expérimenté dans la technique) est une voie en cours d'évaluation.

En l'absence de consensus, le groupe recommande d'effectuer 50 procédures suivies d'un CA pour valider la technique, c'est-à-dire obtenir un taux de faux négatif inférieur à 5 % et un taux de détection supérieur à 90 % (niveau 1) [65, 200, 291]. Pendant cette période, il est recommandé d'effectuer une double détection et d'inclure des tumeurs de toute taille, afin d'accroître le taux de N+ et la fiabilité du calcul du taux de faux négatifs.

Prise en charge des ganglions sentinelles par le pathologiste

La nouvelle classification TNM/AJCC [4] intègre pour la première fois l'analyse du GS. Cette classification prend en compte la taille des métastases ganglionnaires et leur méthode de détection (standard, immunohistochimie, RTPCR) (niveau 1) [4], suivant les propositions de Hermanek (niveau 1) [156] :

- les macrométastases ont une taille > 2 mm ;
- les micrométastases mesurent de 0,2 à 2 mm de grand axe. Elles sont classées pN1mi ;
- les cellules tumorales isolées sont définies comme seules ou groupées en petits amas de cellules < 0,2 mm de grand axe, identifiées par immunohistochimie ou RT-PCR. Elles sont classées pN0 (i+) ou pN0 (mol+). Elles ne doivent pas montrer de signes évidents d'agressivité (prolifération, stroma réaction).

Cserni souligne les imprécisions de cette classification qui ne permet pas un diagnostic reproductible entre micrométastases et cellules tumorales isolées (niveau 1) [71]. Le terme de métastase « occulte », trop ambigu, n'est pas recommandé (niveau 1) [68, 313].

Examen macroscopique

Le GS est examiné à l'état frais. Aucune mesure de protection particulière n'est conseillée pour les personnels médicaux et para-médicaux car la demi-vie du traceur étant très courte, la dose de radioactivité dispensée est faible. Il convient toutefois de bien nettoyer les objets en contact avec le GS après examen de celui-ci (niveau 1) [116, 186]. La coloration bleutée et la taille du GS sont notées. L'aspect tumoral peut être évident ou se traduire par une simple zone d'induration. Les micrométastases n'ont aucune traduction macroscopique.

Dabbs *et al.* (niveau 1) [73] observe comme Wong *et al.* (niveau 1) [315] que 98 % de tous les ganglions sentinelles métastatiques sont retrouvés dans les trois premiers ganglions. Il propose donc, comme attitude la plus raisonnable, d'examiner les trois premiers ganglions sentinelles de façon sélective et les autres en technique conventionnelle (niveau 1) [73]. Goyal confirme ces données en précisant que 99,6 % des GS métastatiques sont retrouvés dans les quatre premiers ganglions prélevés (niveau 1) [142].

Chaque ganglion est traité macroscopiquement comme les ganglions du curage standard. Chaque ganglion est individualisé et doit être inclus en paraffine en totalité (niveau 1) [76].

Examen extemporané

Cet examen n'a pour intérêt que de permettre de réaliser le complément du CA dans le même temps opératoire si le GS est métastatique. L'« Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology » (niveau 1) [2] ne le justifie que si ses résultats ont une influence immédiate sur la stratégie thérapeutique.

Deux méthodes sont utilisées par les pathologistes. Elles donnent des

résultats comparables, qui peuvent faire espérer un traitement en un temps opératoire dans environ 20 % des cas (niveau 1) [53, 119] :

- les empreintes cytologiques semblent retenir le plus grand consensus car elles évitent le sacrifice inutile de tissu dans le cryostat. Le risque de faux négatifs est de 9 à 52 % selon les études (niveau 1) [68] ;
- les coupes en congélation des tranches ganglionnaires donnent des taux de faux négatifs de 5 à 70 % selon les études (niveau 1) [68].

L'European Working Group For Breast Screening Pathology (EWGBSP) précise que ces deux méthodes donnent des résultats similaires sur le plan sensibilité et spécificité, mais est plutôt favorable à l'empreinte cytologique (niveau 1) [69], comme le College of American Pathologists (niveau 1) [117]. Aucune de ces techniques n'est performante pour la mise en évidence des micrométastases et des cellules tumorales isolées (niveau 1) [16, 73, 193, 215, 326].

Examen définitif

Aucun standard n'est encore établi pour la technique d'analyse en paraffine du GS (niveau 2) [2, 66-69, 117, 275, 300]. L'abondante littérature consacrée à ce sujet amène à deux constatations :

- l'augmentation du nombre de coupes et de niveaux réalisés augmente le nombre de métastases diagnostiquées ;
- la détection après analyse immunohistochimique augmente la découverte de micrométastases et de cellules tumorales isolées (niveau 1) [131].

Il conviendra donc de rechercher le meilleur équilibre entre une bonne détection et un coût raisonnable (niveau 1) [126, 305].

Immunohistochimie

Elle est de plus en plus utilisée en routine par de nombreuses équipes, mais n'est pas considérée comme standard par les groupes référents, tant que les grands essais n'auront pas évalué la signification pronostique des métastases ainsi dépistées.

Recommandations pour la pratique indications, techniques de prélèvement et d'analyse du ganglion sentinelle

Le prélèvement du GS est proposé en alternative (grade A) au CA aux patientes suivantes :

- cancer infiltrant cliniquement unifocal inférieur à 2 cm. La taille est évaluée par le bilan préopératoire (grade A). Lorsque, après analyse anatomopathologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure, l'indication n'est pas modifiée (grade B) ;
 - sans adénopathie axillaire palpable (grade A) ;
 - n'ayant eu aucun traitement préopératoire (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie) (grade B) ;
 - n'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein (grade B) ;
 - après que le chirurgien et l'équipe aient validé leur phase d'apprentissage (grade A).
- Le groupe recommande que toutes les patientes qui bénéficient du prélèvement du GS soient informées que celui-ci constitue une alternative récente à la technique du CA, et qu'il existe un risque de faux négatifs (grade A).

Dans l'attente des résultats des essais randomisés, un enregistrement prospectif de toutes les patientes ayant bénéficié de la technique du GS à la place du CA est également recommandé.

Le groupe de travail recommande que :

- le repérage du ganglion sentinelle soit effectué par double détection, isotopique et colorimétrique (grade A). Une détection par un seul marqueur (isotope ou bleu) est possible dans certains cas sélectionnés, mais le groupe recommande que les taux d'identification et de détection aient fait l'objet d'une validation avec le marqueur utilisé (grade B) ;
- dans l'attente d'études complémentaires, le site d'injection recommandé est péri-tumoral (grade A) ;
- toute équipe qui pratique la technique du GS doit au préalable avoir validé son apprentissage, en ayant démontré sur une série de 50 cas environ que ses taux d'identification et de faux négatifs sont conformes aux recommandations (grade A) ;
- la biopsie du ganglion sentinelle doit se faire par abord premier de l'aisselle, tumeur en place (grade A). Le nombre optimal de ganglions prélevés est compris entre 2 et 4 (grade A) ;
- un examen cyto et histologique peropératoire peut être pratiqué, afin d'effectuer dans le même temps un curage axillaire si le GS est envahi (grade B) ;
- l'examen histopathologique définitif fait appel à des coupes multiples et à une analyse immunohistochimique (grade A).

Classiquement, elle est pratiquée avec un ou plusieurs anticorps anti-cytokératines lorsque aucune métastase n'est détectée sur les coupes en coloration standard, ou qu'il existe un doute (par exemple en cas de carcinome lobulaire) (niveau 1) [85, 209]. Enfin, bien que mentionnée dans la dernière classification TNM (mol+), la détection moléculaire des micrométastases (RTPCR) n'a pour l'instant aucun intérêt en pratique clinique. Cette analyse demeure encore du domaine de la recherche (niveau 1) [8].

Questions posées par la pratique du prélèvement de ganglion sentinelle

Faut-il effectuer un curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique ?

Le GS est le seul ganglion métastatique dans 40 % des cas. Selon les

études, ce chiffre varie entre 25 % et 77 % (niveau 1) [17, 54, 70, 118, 124, 225, 271, 302, 306, 307]. Il serait utile de pouvoir déterminer des facteurs prédictifs d'envahissement du reste du CA, afin de n'effectuer de CA qu'en cas de risque d'envahissement du reste du curage. La taille de la métastase dans le GS n'est pas suffisante : même si le GS contient des micrométastases, le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles (GNS) est compris entre 7 et 22 % selon la méthode de détection des micrométastases (HES ou immunohistochimie) (niveau 1) [271]. En cas d'envahissement du GS, d'autres facteurs prédictifs de l'envahissement des GNS ont pu être mis en évidence : la taille tumorale, le grade histopronostique, la présence d'embolies tumorales vasculaires dans la tumeur, la taille de la métastase dans le GS, le nombre

de GS envahis et l'extension extra-ganglionnaire de la métastase du GS (niveau 1) [17, 54, 70, 118, 124, 225, 271, 302, 306, 307]. Des modèles multifactoriels ont ainsi été proposés pour définir les patientes chez lesquelles un curage complémentaire pourrait être évité [17, 307].

Cette question fait par ailleurs l'objet d'essais randomisés comparant, en cas de GS métastatique, le curage complémentaire à l'abstention (ACOSOG-Z0011) ou à une irradiation axillaire (AMOROS). Dans l'attente des résultats de ces essais, le groupe recommande de réaliser un CA complémentaire lorsque le GS est envahi.

Quelle est la place du prélèvement du ganglion sentinelle dans les CIC et carcinomes micro-invasifs ?

En cas de carcinome intracanalair (CIC), le risque d'envahissement ganglionnaire est inférieur à 1 % (niveau 1) [175, 280]. Il est d'environ 5 % en cas de micro-invasion associée (niveau 1) [324]. En cas de CIC étendu nécessitant une mastectomie, le risque de découvrir un foyer infiltrant ou microinfiltrant est compris entre 10 et 20 % (niveau 1) [324]. Certains auteurs ont proposé d'effectuer dans cette indication une biopsie du GS (niveau 1) [67, 178, 211], (niveau 2) [127]. Le groupe considère que le prélèvement du GS est une alternative acceptable, par rapport aux deux attitudes actuelles que sont un CA systématique et une absence d'exploration chirurgicale du creux axillaire. Le site d'injection le plus approprié semble être la voie périaréolaire, ou le quadrant dans lequel se situe la lésion (niveau 2) [127].

Quelle est la signification pronostique des micrométastases et des cellules tumorales isolées dans le GS et son implication concernant les indications thérapeutiques ?

Le pronostic des métastases ganglionnaires est connu essentiellement à partir des données de l'analyse histologique standard des curages axillaires. Le pronostic des micrométastases et des cellules tumorales isolées découvertes lors

de l'analyse des ganglions sentinelles est un domaine de recherche récent, source de nombreuses controverses.

En cas de micrométastases détectées par IHC, une partie des travaux publiés ne retrouvent aucun effet délétère sur la survie (niveau 2) [75, 218], d'autres (Cumming *et al.* 2002) (niveau 2) [64] montrent une aggravation du pronostic uniquement chez les patientes ménopausées. À l'inverse, l'étude de Susnik a montré que pour les tumeurs T1, l'existence de micrométastases telles qu'elles sont aujourd'hui définies augmente le risque de métastases à 15 ans (niveau 2) [288]. Quel que soit le poids pronostic de ces micrométastases, il semble indispensable d'assurer un très long suivi pour le mettre en évidence (niveau 2) [75], (niveau 1) [76].

Quelle peut être l'origine des micrométastases et des cellules tumorales isolées, en dehors du processus métastatique ?

Certains auteurs incriminent le degré de la manipulation de la tumeur primitive (ponction, micro ou macro-biopsies, massage) pour expliquer le taux manifestement trop élevé de ces découvertes (niveau 2) [89, 148]. Ces données sont toutefois contraires aux constatations faites sur les pièces de mastectomies prophylactiques sans cancer et qui avaient été biopsiées antérieurement (niveau 2) [177]. Des inclusions de tissu mammaire bénin ont été rapportées avec la même explication (niveau 2) [48]. Enfin, une autre source d'erreur peut correspondre aux rares ectopies de tissu mammaire dans les ganglions (niveau 2) [203].

Devant ces incertitudes, et les résultats divergents de la littérature, nous recommandons, conformément à la nouvelle classification TNM, de ne pas tenir compte des cellules tumorales isolées et des amas de moins de 0,2 mm, pour éviter de sur-stadifier une tumeur et éviter un traitement systémique adjuvant abusif. Cependant, dans l'attente d'études complémentaires, nous recommandons de pratiquer dans ce cas un curage axillaire. De même, les conséquences cliniques des micrométastases détectées par IHC devront être précisées par des études complémentaires.

Indications de la radiothérapie axillaire

L'irradiation axillaire complète a été pratiquée dans beaucoup d'essais randomisés, où elle était associée à une irradiation postmastectomie (niveau 1) [231, 254]. Cependant, le bénéfice de cette irradiation de l'aiselle en routine n'est pas démontré, ce d'autant que dans ces essais, le CA réalisé n'était pas toujours satisfaisant en termes de ganglions prélevés (niveau 1) [255].

1. Le risque de récurrence axillaire après mastectomie sans radiothérapie axillaire dépend de deux facteurs : l'existence ou non d'un envahissement ganglionnaire et le nombre de ganglions examinés.

Les résultats à 10 ans de l'ECOG et du NSABP (niveau 1) [293] sont concordants : en cas d'envahissement ganglionnaire, ils montrent qu'il existe un taux plus élevé de récurrences axillaires lorsque moins de 5 ganglions ont été examinés. Ce risque est toujours inférieur à 2 % si plus de 10 ganglions ont été prélevés, même en l'absence de radiothérapie axillaire.

Plusieurs études (niveau 1) [257, 309] confirment que le risque de récurrence axillaire est très faible lorsqu'un CA satisfaisant (\geq de 10 ganglions examinés) a été effectué. L'irradiation axillaire a alors un bénéfice minime sur les récurrences axillaires, même en cas d'envahissement ganglionnaire.

2. En cas d'envahissement axillaire massif, certains ont proposé de pratiquer une irradiation axillaire afin de diminuer le risque de récurrence locale.

Jabro *et al.* (niveau 2) [163] a étudié le bénéfice de la radiothérapie locorégionale en complément de la chimiothérapie chez des malades ayant un envahissement axillaire important (N+ supérieur à 10). La radiothérapie diminue le taux de récurrence locorégionale, mais pas le risque de récurrence axillaire. Il conclut que l'on peut éviter une irradiation axillaire chez ces malades (> 10 N+) si le curage ganglionnaire est satisfaisant.

3. L'autre question que l'on peut se poser est l'indication d'une irradiation axillaire en cas d'envahissement axillaire extraganglionnaire.

Quatre études (niveau 1) [88, 183, 187, 247] montrent que l'extension extraganglionnaire n'augmente pas la probabilité de récurrence axillaire, et qu'il n'y a donc pas d'indi-

Recommandations. Radiothérapie axillaire

Le groupe recommande que la radiothérapie axillaire ne soit pas effectuée en routine chez les malades qui ont eu un CA satisfaisant (\geq à 10 ganglions examinés), quel que soit le nombre de ganglions atteints (grade A).

Les sous-groupes de patientes qui pourraient éventuellement bénéficier d'une irradiation axillaire sont :

- les patientes qui ont eu un curage ganglionnaire incomplet, inférieur à 5 ganglions, et qui présentent un envahissement ganglionnaire (grade B) ;
- les patientes pour lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire (grade B).

Tableau 2. Taux de récurrence axillaire pour une population pN+ en fonction du nombre de ganglions prélevés

Nombre de ganglions examinés	NSABP (%)	ECOG (%)
1 à 5 ganglions	9,3	7
6 à 9 ganglions	2,2	0,5
10 et plus	1,5	1,5
$p = 0,0001$		

cation à faire une irradiation dans ce cas.

4. L'irradiation axillaire peut-elle être proposée en remplacement du curage ou après curage limité, en particulier pour les patientes cliniquement N0 ? Plusieurs études (niveau 1) [7, 92, 248] montrent que dans ce cas, le taux de récurrence axillaire après irradiation exclusive, sans curage, est compris entre de 1 à 3 %. Ces résultats sont équivalents à ceux obtenus après un CA. Par contre, dans les cas où l'aisselle est cliniquement envahie (N1), le contrôle local obtenu par irradiation axillaire est inférieur à celui obtenu par un curage complet de l'aisselle (7 % de récurrences axillaires contre 1 % après curage dans l'essai NSABP B04).

Galper (niveau 2) [129] a étudié le taux de récurrence axillaire chez des patientes stade I ou II, cliniquement N0, traitées par radiothérapie axil-

laire sans curage ou avec un curage limité. En cas d'irradiation axillaire isolée, il observe 1 % de récurrence axillaire, 0 % en cas de curage limité N-, et 7 % en cas de curage limité N+ avec moins de 4 ganglions prélevés. Ces résultats confirment le bénéfice de la radiothérapie axillaire en l'absence de curage, et en cas d'envahissement ganglionnaire

lorsqu'un curage insuffisant a été réalisé.

Existe-il des patientes pour lesquelles on peut se passer de traitement de l'aisselle ?

Compte tenu des éléments développés ci-dessus (Question 1, Question 4) les recommandations sont résumées dans le tableau ci-après :

Recommandations pour le traitement de l'aisselle

Le groupe recommande la pratique d'un CA (ou, selon les indications, la biopsie du GS) pour toutes les patientes présentant un cancer du sein infiltrant opérable d'emblée, à l'exclusion des rares sous-groupes de patientes pour lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire est quasi nul, pour lesquels on peut se passer de tout geste axillaire (grade A) :

- patientes ménopausées, présentant un adénocarcinome infiltrant, de moins de 5 mm de diamètre, de grade I, RH+. Dans cette population, le risque d'envahissement ganglionnaire est toujours inférieur à 3 % (grade A).

Au cas par cas, on peut discuter une abstention de tout traitement axillaire pour des patientes chez lesquelles l'âge et la comorbidité font craindre un retentissement majeur du CA sur la qualité de vie et chez lesquelles la connaissance du statut ganglionnaire ne modifiera pas le traitement postopératoire (grade B).

Même dans ces cas, on peut proposer en alternative une biopsie du GS ou une irradiation de l'aisselle (grade B).

Prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2

Objectifs : définir la stratégie optimale de détermination du statut HER2 et de la détermination des choix thérapeutiques en cas de tumeur surexprimant HER2.

Comment déterminer le statut HER2 tumoral ?

Cibles de détermination

Plusieurs types tissulaires peuvent être étudiés : pièces opératoires ou biopsies, étalements cellulaires, sérum (cf. tableau).

Techniques de détermination (niveau 1) [19, 50, 86, 147, 240, 323, College of American Pathologists, 2002]

Les trois méthodes actuellement préconisées dans les études cliniques et en routine sont l'IHC, CISH FISH. Les deux premières techniques permettent un contrôle morphologique. Le statut devant être évalué dans le seul contingent infiltrant, ces techniques présentent une grande spécificité puisqu'elles permettent une visualisation directe du signal recherché au niveau des

cellules carcinomateuses infiltrantes. Ces trois techniques sont adaptées aux tissus fixés au formol et inclus en paraffine (matériel d'archives).

Il n'y a actuellement pas de place, en routine, pour la PCR et/ou le Western Blot.

Les taux circulants de la fraction extracellulaire d'HER2 (ECD) ne sont pas suffisamment corrélés au statut HER2 tumoral et ne peuvent donc pas servir à sélectionner les patientes en vue d'un traitement (niveau 2) [47]. En absence de matériel tumoral disponible : les taux d'ECD pourraient servir à sélectionner des patientes en vue d'un traitement en sachant que la cut off doit être élevée et qu'il existe des risques de faux positifs (niveau 2) [304] (cf. tableau).

IHC

Plusieurs anticorps spécifiques anti-HER2 sont commercialisés. Les plus utilisés sont l'anticorps monoclonal NCL-CB11 (Novocastra, Ventana), dirigé contre la partie intracytoplasmique de la protéine HER2 et l'anticorps polyclonal A485 (Dako). L'anticorps Tab250 (Zymed) reconnaît le domaine extracellulaire de HER2.

- Des tests standardisés ont été commercialisés (Herceptest® par Dako, puis Pathway® par Ventana).

- Sujet de variation : fixation, prétraitement, concentration, type d'anticorps (niveau 1) [165, 239].

- Ce qu'il ne faut pas faire :
 - fixation au Bouin aqueux (qui ne permet pas de réaliser un test par FISH ensuite et n'est pas re-

Tableau 3. Cibles de détermination du statut HER2 tumoral

	IHC	FISH	CISH	PCR	ECD
Tissus frais	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Tissus inclus en paraffine	Oui	Oui	Oui	+/-	Non
Étalements cellulaires	Non	Oui	Oui	+/-	Non
Cytologie	Oui				
Sérum	Non	Non	Non	Non	Oui
Biopsies	Oui	Oui	Oui	+/-	Non
Quantitatif	+/- 1/2 quanti.	Oui	Oui	Oui	Oui
Évaluation en routine	Oui	Non	Non	Non	Non
Coût	Faible	Élevé	Moyen	Moyen	Moyen
Automatisation	Oui	+/- Si sélect. kit	+/-	Oui	Oui
Standardisation	+/-	Oui	Oui	+/-	+/-
Score de positivité	3 +	> 2,2 copies* > 5 **copies	> 6 copies		> 15 ng/mL° > 50 ng/mL°°

* : en cas de double sonde HER2 et chromosome 17 ; ** : en cas de simple sonde HER2 ; ° : seuil de positivité ; °° : seuil de décision thérapeutique en cas d'absence de test HER2 ; IHC : immunohistochimie ; FISH : hybridation *in situ* à sonde fluorescente ; CISH : hybridation *in situ* à sonde chromogène ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; ECD : Domaine extracellulaire

Tableau 4. Sources de variation des résultats concernant la détermination du statut HER2 (niveau 1) [233, 240]

	IHC	FISH	CISH
Fixation	++	+++	++
Épaisseur des coupes	+	+++	+
Prétraitement tissulaire	++	++	++
Type de réactif utilisé et concentration	+++	-	NA
Score	++	++	NA
Difficultés d'interprétation	-	++	-

NA non adapté

commandé pour la CISH car les résultats sont aléatoires) ;

- hypofixation ou surfixation (les techniques réalisées ensuite ne sont pas fiables) ;

- ne pas réaliser de prétraitement par la chaleur ;

- ne pas calibrer sa technique d'immunohistochimie selon les recommandations déjà publiées (niveau 1) [239] ;

- utiliser un test standardisé en ne suivant pas les recommandations du fabricant (niveau 1) [164, 239, 323] ;

- ne pas se soumettre à l'assurance-qualité interne (contrôle posi-

tifs et négatifs) et externe (tests nationaux).

- Que faire quand on a un résultat 2+ ? :

- vérifier tout d'abord les témoins de la réaction ;

- si le cas 2+ est confirmé : tester le cas par une technique d'hybridation *in situ*.

- Que faire si la technique n'est pas satisfaisante (marquage du tissu normal, marquage cytoplasmique intense, hétérogénéité du marquage) ? :

- vérifier tout d'abord les témoins de la réaction ;

- si les témoins sont valides : refaire la technique en modifiant des paramètres comme le prétraitement ; en cas d'échec : tester le cas par une technique d'hybridation *in situ*.

- Recommandations internationales pour la fixation (niveau 1) [27, 322] :

- il est recommandé d'utiliser de préférence du formol tamponné à 10 % mais, pour l'IHC néanmoins, d'autres fixateurs peuvent être utilisés à condition d'adapter la technique.

- Une vigilance importante est nécessaire concernant les lots d'anticorps et les réactifs en général.

- L'IHC est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2 (niveau 1) [27, 240, 319].

FISH/CISH

Trois tests sont principalement commercialisés pour la FISH : les kits Abbott/Vysis (sonde HER2 et centromère du chromosome 17), Oncor/Ventana (sonde HER2) et Dako (sonde HER2 et centromère du chromosome 17). Cette technique est réservée à des centres spécialisés. Un test standardisé est commercialisé pour la CISH par Zymed. La FISH et la CISH sont des méthodes indirectes de détection de la cible du trastuzumab. On détecte l'amplification du gène et non sa surexpression, et dans 5 à 10 % des cas, il peut y avoir surexpression sans amplification.

Des variations intra- et inter-laboratoires sont possibles, liées à des variations techniques (fixation, épaisseur des coupes, prétraitements...) et à des difficultés d'interprétation (difficulté de repérage des zones invasives, autofluorescence, pour la FISH, difficultés liées à l'absence de double marquage HER2, centromère du 17 pour la CISH) (niveau 1) [83, 153, 162, 240, 263].

Les techniques de FISH et CISH permettent de rendre des résultats quantitatifs ; les acides nucléiques seraient moins sensibles que les épitopes antigéniques à la fixation. Ces techniques permettent de contrôler les cas douteux en IHC et de standardiser la technique IHC. Elles ont une place clé dans la démarche d'assurance qualité.

ECD

Cette technique est réalisée sur le sang circulant lors de la maladie métastatique (sans intérêt pour les maladies précoces).

Des kits standardisés sont commercialisés (Bayer). Aujourd'hui, la valeur seuil internationale est de 15 ng/mL pour le monitoring des patientes traitées, quel que soit le traitement (chimiothérapie ou trazituzumab). Pour une décision de traitement par trazituzumab, en l'absence d'autre matériel pour établir le statut HER2, le seuil requis est plus élevé (>50 ng/mL) (niveau 2) [201].

Dans la maladie métastatique, il existe environ 30 % de cas à taux élevés sans surexpression de HER2 tumoral sur la tumeur primaire. Des faux positifs ont été observés en raison de problèmes de clearance rénale ou de pathologie hépatique (fibrose) (niveau 2) [220].

Critères de positivité du statut HER2

Pour IHC (niveau 1) [27, 239, 323]

1. Type d'anticorps, prétraitement, dilution, lot et système de révélation utilisés.

2. HER2 3+ : défini comme un marquage membranaire complet et intense dans plus de 10 % des cellules tumorales invasives. Il est recommandé de donner aussi le pourcentage de cellules marquées et l'intensité dans le résultat.

3. HER2 2+ : défini comme un marquage membranaire complet d'intensité moyenne dans plus de 10 % des cellules tumorales invasives.

4. HER2 1+ : défini comme un marquage membranaire incomplet dans plus de 10 % des cellules tumorales invasives.

5. HER2 nul : absence de marquage membranaire.

Pour FISH/CISH (niveau 1) [27, 83, 323]

1. Type de kit, prétraitement, lot.

2. Compter au moins 30 cellules, il est recommandé d'en compter au moins 40.

3. Score pour FISH avec sonde centromère du 17 et HER2 : amplification définie par un rapport HER2/17 $\geq 2,2$.

4. Score pour FISH avec sonde HER2 : amplification définie par un nombre de copies de HER2 ≥ 5 .

5. Score pour CISH avec sonde HER2 : amplification définie par un nombre de copies de HER2 ≥ 6 .

6. Réponse pour les hyperploïdes : l'hyperploïdie est définie par un nombre de chromosomes 17 supérieur à 2 soit par un rapport HER2/17 compris entre 1,8 et 2,2. Dans ce cas-là, il est recommandé de compter au moins 60 noyaux. Pour les kits qui n'ont pas de sonde 17 (Ventana, Zymed), l'aneuploïdie est possible à partir de plus de 3,5 copies HER2 (jusqu'au seuil de chaque kit soit 5 ou 6). Si aneuploïdie : on recommande de traiter par trazituzumab sans preuve (accord d'experts). Dans la fiche de réponse, reporter le rapport HER2/17 ou le nombre de signaux HER2 et donner une conclusion soit : amplifié, non amplifié, aneuploïde.

Pour ECD : donner la valeur en ng/mL

Quel niveau de positivité recommander pour la décision de traitement antihormonal : des données ne sont disponibles que pour l'IHC : 2+ et 3+. Seules les tumeurs 3+ en IHC ou 2+ et FISH+ sont prises en compte pour le choix du traitement antihormonal (niveau 2, accord d'experts) [100].

État des recommandations internationales (niveau 1) [27, 99, 323]

Statuent sur les différents tests sur les conditions de fixation et les scores de réponse.

Indicateurs de bonne qualité technique :

1. Nombre de cas positifs attendus selon la population étudiée (entre 15 et 30 %).

2. Nombres de cas 2+ (indicateurs de dérive technique) devant

se situer aux alentours de 10-20 % des cas.

3. Association majoritaire d'HER2+ avec un profil particulier (grade III, RH négatifs, tumeurs inflammatoires) (niveau 1) [214].

Le groupe recommande une adhésion aux recommandations internationales et de participer à un processus d'assurance qualité.

La technique d'IHC peut être validée grâce aux techniques d'hybridation (niveau 1) [310].

Positivité HER2 et choix de traitement

Indications de la détermination du statut HER2

La connaissance du statut HER2 est indispensable dans toutes les situations cliniques.

En situation métastatique

Dans l'état actuel des connaissances, le statut HER2 de la tumeur initiale est suffisant (niveau 2) [46]. Il y a accord d'experts (avec veille bibliographique) afin de ne pas recommander une nouvelle biopsie en situation métastatique chez une patiente ayant un statut HER2 négatif connu sur la tumeur primitive.

Il y a accord d'experts afin de recommander le dosage du taux d'ECD en cas de non accès au tissu tumoral initial et une inaccessibilité à la biopsie d'un site de récurrence métastatique (on notera toutefois que la probabilité de taux élevés en l'absence de tumeur surexprimant HER2 est d'environ 20 à 30 %) (niveau 2) [47].

En situation non métastatique

L'évaluation sur biopsie du statut HER2 est fiable et acceptable (niveau 1) [151].

Recommandations.

Techniques de détermination du statut HER2

- Techniques réalisées sur le bloc de paraffine tumoral fixé ayant servi au diagnostic histopathologique (grade A).
- IHC reste la première option pour l'évaluation du statut HER2 (grade A).
- Si nécessaire, une technique d'hybridation *in situ* FISH ou CISH est utilisée (cas 2+, douteux, assurance qualité) (grade A).
- Dans tous les cas, l'adhésion à des procédures d'assurance-qualité est indispensable (grade A).

Choix d'un traitement ciblé

• Le trastuzumab est le traitement spécifique des cancers HER2 positifs (IHC 3+ ou FISH+ ou CISH+ déterminé sur tumeur primaire ou les métastases) (niveau 1) [57, 158, 311].

• Le trastuzumab peut être considéré comme un traitement spécifique en cas de positivité de l'ECD (> 50 ng/mL) et en l'absence d'autres matériels de prélèvements tumoraux (accord d'experts). On notera que plus le taux d'ECD est élevé, plus la probabilité de réponse au traitement par trastuzumab est élevée (niveau 2) [47].

• Le trastuzumab peut être considéré comme un traitement spécifique, en cas positivité HER2 2+ en IHC, si la détermination du statut en FISH ou CISH révèle une tumeur aneuploïde (niveau 1) [158] et (accord d'experts).

Choix du traitement non spécifique

• Réserve générale émise par le groupe : les études de niveau 1 à 4 citées sont généralement basées sur un statut HER2 3+ et 2+.

• La décision de réaliser un traitement antihormonal ou une chimiothérapie ne doit pas être influencée par le statut HER2. HER2 n'est pas un critère prioritaire de choix d'un traitement adjuvant. Parmi les traitements systémiques, il n'est pas un critère de choix entre un traitement antihormonal ou une chimiothérapie (accord d'experts).

Traitements antihormonaux

Pas de tamoxifène seul chez les patientes HER2 positives (accord d'experts) avec possibilité d'un traitement alternatif (niveau 2) [77, 230].

En situation métastatique :

- pour les patientes ménopausées : inhibiteurs de l'aromatases (niveau 2) [192] ;
- pour les patientes non ménopausées : anti-aromatases avec castration (accord d'experts).

En situation non métastatique :

- pour les patientes ménopausées : inhibiteurs de l'aromatase (niveau 2) [91, 161] ;
- pour les patientes non ménopausées : pas de recommandations,

Recommandations. Indication de la détermination du statut HER2

1. Toute tumeur mammaire doit être prélevée dans des conditions optimales permettant la détermination du statut HER2 (grade A).
2. La connaissance du statut HER2 est indispensable à l'établissement du plan thérapeutique des cancers du sein (grade A).

incitation à participer à des études européennes en cours. L'association ovariectomie-tamoxifène *versus* abstention thérapeutique bénéficie aux HER2+ (niveau 3) [199].

Traitements par chimiothérapie

En situation métastatique :

- chez les patientes HER2+ positives, la première option thérapeutique doit être le trastuzumab (*cf.* chapitre suivant).

En situation non métastatique :

- Chez les patientes HER2 positives :
 - L'intensification avec autogreffe de cellules souches n'aurait pas d'effet bénéfique (niveau 1) [264] ;
 - La nature des traitements loco-régionaux et la séquence thérapeutique n'est pas influencée par le statut HER2 (niveau de preuve insuffisant, essais en cours).

Indications et modalités de traitement par le trastuzumab pour les patientes HER2 positives

En situation non métastatique

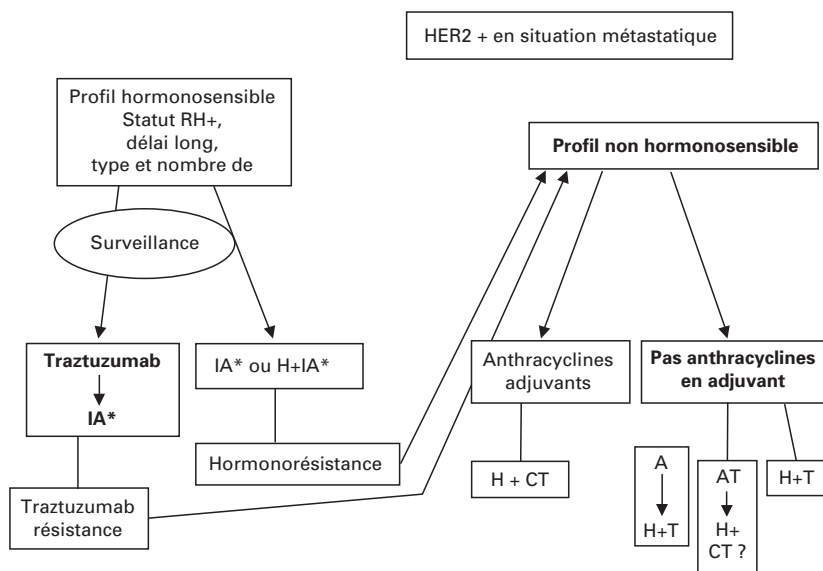
Un traitement par trastuzumab est indiqué chez toutes les patientes HER2 positives pN+ ou pN- nécessitant une chimiothérapie adjuvante (niveau 1) [241, 245, 265].

En situation métastatique

• Algorithme de décision (voir schéma ci-dessous).

• En situation métastatique, la première option thérapeutique est de donner du trastuzumab (niveau 2) [283] en association avec une chimiothérapie ou une hormonothérapie. Le groupe émet plusieurs réserves à cela pour :

- les malades anthracyclines naïves, la séquence optimale entre anthracycline puis trastuzumab en association n'est pas connue. L'association trastuzumab anthracycline est pour l'instant contre-indiquée ;
- les malades avec un profil hormonosensible qui pourraient bénéficier d'une première ligne par inhibiteurs de l'aromatases suivie de trastuzumab ;
- les malades avec métastases cérébrales isolées révélatrices de la rechute métastatique pour lesquels un traitement régional exclu-



* avec castration si préménopausée

A : anthracyclines ; IA : inhibiteurs de l'aromatase ; H : trastuzumab ; T : taxanes ; CT : chimiothérapie

sif initial est préconisé (accord d'experts).

- Il n'existe pas de niveau de preuve 1 ou 2 sur la supériorité d'une association de chimiothérapie par rapport à une autre en association au trastuzumab en première ligne métastatique.

- L'association du trastuzumab aux anthracyclines est interdite en dehors des essais thérapeutiques.

- Les essais de phase II et III avec des taux de réponse > 50 % ont associé trastuzumab à Docetaxel, Paclitaxel (associés ou non au Carboplatine ou Cisplatine), Vinorelbine, Capécitabine, Gemcitabine.

- L'indication du trastuzumab en monothérapie au moment du diagnostic de récurrence métastatique est possible (accord d'experts).

- En ce qui concerne la tolérance et les effets secondaires, ils sont subordonnés au respect de l'AMM (contre-indications) :

- contre-indications définies : insuffisances cardiaques non contrôlées, réactions allergiques majeures à la première injection ;

- contre-indications temporaires :
- pneumopathie hypoxémique,
- troubles cardiaques mineurs réversibles,

Recommandations. Traitement par trastuzumab

Le traitement ne s'applique qu'aux patientes HER2 positive

• En situation métastatique

- Trastuzumab d'emblée en monothérapie ou en association dès la première ligne à l'exception de métastases cérébrales isolées révélatrices (accord d'experts).
- Si métastases cérébrales isolées révélatrices de la maladie métastatique : traitement régional exclusif préconisé (accord d'experts).
- Après réponse à une association thérapeutique avec trastuzumab : poursuite du trastuzumab associé à un traitement anti-hormonal éventuel, plutôt un inhibiteur de l'aromatase (grade C).
- Après échec d'une ligne d'association trastuzumab et chimiothérapie : deuxième ligne d'association recommandée (grade B).
- Après deux échecs successifs d'une association chimiothérapie-trastuzumab : pas d'indication à la poursuite du trastuzumab (accord d'experts).
- Évaluation cardiaque préalable à la mise en route du traitement et surveillance perthérapeutique tous les 3 mois (grade A).

• En situation adjuvante

Le statut HER2 n'influence pas l'indication de traitement systémique.

- Un traitement par trastuzumab est indiqué chez toutes les patientes nécessitant une chimiothérapie adjuvante (grade A).

Tableau 5. Principaux essais de phase III ou II évaluant les associations de chimiothérapie et trastuzumab et ayant inclus plus de 30 patientes dans l'essai

Auteur	Réf	Statut Her2	Nb	Chimiothérapie	Tx R (%)	SSP
Slamon (niveau 2)	N Engl J Med 01	2+/3+	92	Paclitaxel 175 mg/m ² /3 sem	41	6,9 mois
Robert (niveau 2)	ASCO 04	2+/3+	95	Paclitaxel 175 mg/m ² /3 sem	36	6,8 mois
			93	Paclitaxel 175 mg/m ² /3 sem Carboplatine AUC 6/3 sem	52	11,9 mois
Extra (niveau 2)	SABCS 03	3+ ou FISH+ (97 % ptes)	94	Docetaxel 100 mg/m ² /3 sem	61	10,6 mois
Gasparini (niveau 2)	SABCS 03	2+/3+	38	Paclitaxel 80 mg/m ² /sem	73,7	198 jours
John (niveau 2)	SABCS 03	3+ ou FISH+	77	Paclitaxel 90 mg/m ² /sem (S1-6, S8-13)	69	NA
De Wit (niveau 2)	ASCO 04	3+ ou 2+/FISH+	26	Vinorelbine 25 mg/m ² /sem	50	NA
Xu (niveau 2)	SABCS 04	3+ ou FISH+	33	Capecitabine 200 mg/m ² /j (J1-J15) J1 = J21	76	NA
Bayo-Calreo (niveau 2)	SABCS 04	3+ ou FISH+	50	Vinorelbine 25 mg/m ² /sem	60	7 mois
Pegram (niveau 2)	J Natl Cancer Inst 04	FISH+	62	Docetaxel 75 mg/m ² /3 sem	79	9,9 mois
			62	Cisplatine 75 mg/m ² /3 sem Docetaxel 75 mg/m ² /3 sem Carboplatine AUC6/3 sem	58	12,7 mois
Fountzilas (niveau 2)	Ann Oncol 01	Her2+ ≥ 25 % cell tum	34	Paclitaxel 90 mg/m ² /sem	62	9 mois
Fountzilas (niveau 2)	Cancer Invest 04	NA	32	Paclitaxel 80 mg/m ² (J1, J8-J21) Gemcitabine 1 000 mg/m ² (J1, J8-J21)	52	13,7 mois
Burstein (niveau 2)	J Clin Oncol 01	3+ ou FISH+	54	Vinorelbine 25 mg/m ² /sem	68	TTF* : 5,6 mois
Esteva (niveau 2)	J Clin Oncol 02	2+ ou 3+ ou FISH+	30	Docetaxel 35 mg/m ² /sem (3 sem/4)	63 (67 % si FISH+)	9 mois
Seidman (niveau 2)	J Clin Oncol 01	0+/1+ 2+/3+ (Ac NCB11)	49 41	Paclitaxel 90 mg/m ² /sem	45 76 %	Médiane de réponse : 7 mois

* TTF : temps jusqu'à échec du traitement

- FEV inférieure à la normale,
- grossesse,
- traitement antérieur par les anthracyclines (fenêtre de 3 à 4 semaines) ;
 - la surveillance cardiologique est obligatoire (niveau 1) [109, 289] ;
 - surveillance FEV isotopique ou échocardiographique tous les 3 mois sous traitement :
 - en cas de chute de la FEV en dessous de la normale et/ou signes cardiaques une suspension du traitement et un avis cardiologique seront demandés (accord d'experts).
- Le suivi carcinologique est obligatoire :
 - des réponses tardives jusqu'à 12 semaines après la première injection de trastuzumab peuvent être constatées. L'échec du traitement ne sera donc pas retenu avant 12 semaines (niveau 3).
 - la surveillance de l'efficacité ou de la non réponse précoce par

l'ECD a été évaluée dans différentes études (niveau 2) [47]. Une augmentation précoce de l'ECD après initiation du traitement est prédictive d'une non réponse (niveau 2). En cas de maladie agressive nécessitant un changement thérapeutique rapide, l'évaluation de la réponse précoce par ECD est recommandée (accord d'experts).

- La modification du schéma d'administration du trastuzumab (administration toutes les trois semaines vs toutes les semaines) repose sur un rationnel pharmacologique. Il n'existe pas de comparaison directe de ces deux schémas quant à leur efficacité (niveau 2) [20, 191]. L'utilisation d'une administration hebdomadaire sera préconisée à l'initiation du traitement et pourra être modifiée en administration toutes les trois semaines après la première évaluation de la réponse (accord d'experts), toute-

fois l'administration toutes les trois semaines semble donner des résultats comparables autorisant ce schéma comme alternative thérapeutique.

- Toute réponse thérapeutique justifie la poursuite du trastuzumab après association H+ chimiothérapie. Une hormonothérapie pourra être associée en recommandant plutôt un inhibiteur de l'aromatase (accord d'experts).

- Après deux échecs successifs d'une association chimiothérapie-trastuzumab, ce dernier peut être interrompu. Lors d'un premier échappement après un bénéfice clinique, il est logique de reprendre une association chimiothérapie-trastuzumab en changeant de chimiothérapie (accord d'experts). Des taux de réponse autour de 20 % sont observés en 2^e et 3^e lignes de traitement (niveau 2) [121, 133, 303].

Hormonothérapie adjuvante

Objectifs : définir la population de patientes et les modalités de traitement antihormonal lors de la prise en charge d'un cancer du sein en situation adjuvante.

Critères d'hormonosensibilité

La présence de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone, dans le tissu tumoral, est un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie et permet de définir l'hormonosensibilité d'une tumeur (niveau 1) [98, 168, 270].

L'analyse des récepteurs hormonaux est réalisée sur coupes tissulaires fixées par technique d'immunohistochimie. Les résultats sont actuellement exprimés en pourcentage de cellules tumorales marquées. Le seuil de positivité est de 10 % (niveau 1) [152, 320]. L'intensité n'est pas prise en compte dans les publications des grands essais.

La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité. Cependant, un tiers des tumeurs dites hormonosensibles ne répond pas au

traitement hormonal (niveau 1) [10, 159]. En l'absence de récepteurs hormonaux, il n'y a pas d'indication à un traitement hormonal (niveau 1) [95].

Traitements hormonaux adjuvants chez la femme non ménopausée

Les différents types de suppression ovarienne sont-ils équivalents ?

- Suppression ovarienne définitive :
 - chirurgie,
 - radiothérapie ;
- suppression ovarienne par analogues de LH-RH ;
- aménorrhée chimio-induite.

Suppression ovarienne définitive

La chirurgie entraîne une suppression ovarienne immédiate (niveau 1) [80, 272]. Les premières études décrivaient un taux de mortalité allant jusqu'à 4,5 % chez les

femmes métastasées. Actuellement la technique la plus utilisée est la coelioscopie qui permet une réduction notable de la mortalité, de la morbidité et de la durée d'hospitalisation.

La radiothérapie est une alternative à la chirurgie (niveau 1) [272]. La position des ovaires varie d'une patiente à l'autre, ce qui justifie un repérage échographique des ovaires (niveau 1) [106]. L'arrêt de la fonction ovarienne survient après un délai de 3 à 6 mois (niveau 1) [160]. L'effet de la radiothérapie dépend de la dose, du fractionnement, de l'âge de la femme. La dose efficace se situe entre 15 et 20 Gy équivalents, cependant les femmes de moins de 35 ans peuvent nécessiter une dose supérieure (niveau 1) [189]. Cette irradiation est habituellement bien tolérée du fait des faibles doses délivrées, avec quelques troubles digestifs propres à l'irradiation pel-

viennne. À long terme, l'irradiation pelvienne augmente le risque de cancer de l'endomètre (niveau 2) [273]. Les tumeurs de l'endomètre (adénocarcinomes et sarcomes) ont surtout été décrites (niveau 1) [216] en association avec le tamoxifène. D'autre part, ce traitement pourrait compromettre une irradiation pelvienne ultérieure.

Aucune étude n'a comparé ovariectomie et radiothérapie ovarienne dans le traitement adjuvant du cancer du sein, cependant, compte tenu de leur effet biologique identique, les deux techniques peuvent être utilisées indifféremment. L'irradiation ovarienne est désormais peu utilisée en France, mais reste une pratique courante en Grande-Bretagne (niveau 1) [107]. Dans la plupart des essais et dans la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (niveau 1) [94] les deux techniques sont confondues. En l'absence de chimiothérapie (niveau 1) [97], la suppression ovarienne définitive réduit le risque de rechute de 17 % (RR : 0,83 ± 0,05 ; $p = 0,0005$) et le risque de décès de 14 % (RR : 0,86 ± 0,05 ; $p = 0,01$). En présence de chimiothérapie, les réductions sont respectivement 4 % (RR : 0,96 ± 0,11) et - 4 % (RR : 1,04 ± 0,13) chez les femmes de moins de 40 ans.

Suppression ovarienne par analogues de LH-RH

Les analogues de LH-RH, administrés en continu (niveau 1) [173], bloquent la sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de progestérone de façon réversible.

La suppression ovarienne transitoire (niveau 1) [97] par analogue de LH-RH réduit le risque de rechute de 17 % (RR : 0,83 ± 0,06 ; $p = 0,006$) et le risque de décès de 11 % (RR : 0,89 ± 0,08 ; $p > 0,1$).

Dans le cadre du traitement adjuvant il n'y a pas de comparaison directe entre les deux méthodes de suppression ovarienne. Les essais utilisant les deux méthodes (castration et analogues de LH-RH) ne concernent pas des populations comparables en particulier en ce qui concerne la chimiothérapie adju-

vante. Les essais de castration sont plus anciens. Une comparaison indirecte entre les traitements est impossible.

Les seules comparaisons directes concernaient des cancers du sein métastasés [31, 297]. Les essais comportaient des effectifs faibles qui leur donnaient une puissance insuffisante. Ils ne mettaient pas en évidence de différence d'efficacité entre la suppression ovarienne définitive et les analogues de LH-RH. Aucune étude ne compare plusieurs durées d'analogues de LH-RH en situation adjuvante.

Aménorrhée chimio-induite

L'aménorrhée chimio-induite peut survenir chez des femmes préménopausées dans 60 à 100 % des cas. La fréquence et la durée de l'aménorrhée chimio-induite dépendent de l'âge et de la chimiothérapie (niveau 1) [138]. Environ 30 à 40 % des femmes de moins de 40 ans et 70 à 90 % de femmes de plus de 40 ans présenteront une aménorrhée définitive après la chimiothérapie (niveau 1) [28, 232]. Avec le CMF, le taux d'aménorrhée varie de 10 à 95 % selon le nombre de cycles. Avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est de 70 %. Après 6 cycles de CMF, 77 % des patientes aménorrhéiques le sont encore à 3 ans (niveau 1) [171]. Le taux est seulement de 26 % chez les femmes de moins de 40 ans mais de 90 % chez celles de plus de 40 ans. Les dosages de gonadotrophines hypophysaires ne sont pas prédictifs de la durée de l'aménorrhée.

Plusieurs études ont montré un bénéfice en survie sans rechute en cas d'aménorrhée chimio-induite chez des femmes préménopausées, traitées par différentes modalités de chimiothérapie (niveau 1) [81, 249].

L'aménorrhée chimio-induite est un arrêt transitoire et efficace de la fonction ovarienne. En l'absence de données bibliographiques précises, on pourrait considérer qu'une femme est définitivement ménopausée après deux ans d'aménorrhée chimio-induite, mais cela est à nuancer en fonction de l'âge de la patiente.

Une étude rétrospective portant sur 314 femmes non ménopausées de moins de 35 ans, avec des RE positifs suggère un avantage en termes de survie sans rechute à l'association d'un traitement hormonal après chimiothérapie (niveau 3) [3].

Quelle est l'hormonothérapie de référence ?

- Suppression ovarienne ;
- Tamoxifène ;
- inhibiteurs de l'aromatase ;
- suppression ovarienne + tamoxifène ;
- suppression ovarienne + inhibiteurs de l'aromatase.

La suppression ovarienne

La suppression ovarienne définitive a fait la preuve de son efficacité. Sur l'ensemble des essais réalisés et regroupés dans la méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group, les analogues de LH-RH administrés pendant 2 à 3 ans réduisent le risque de rechute de 17 % (RR : 0,83 ± 0,05 ; $p = 0,0005$) et le risque de décès de 11 % (RR : 0,89 ± 0,08 ; $p > 0,1$). En l'absence de chimiothérapie la suppression ovarienne définitive réduit le risque de rechute de 33 % (RR : 0,67 ± 0,08) et le risque de décès de 32 % (RR : 0,68 ± 0,09) chez la femme de 40-49 ans. En présence de chimiothérapie, les réductions sont respectivement 10 % (RR : 0,90 ± 0,08) et 2 % (RR : 0,98 ± 0,09) dans la même population (niveau 1) [97].

Le tamoxifène

Délivré pendant 5 ans le tamoxifène (niveau 1) [96] réduit le risque de rechute de 29 % (RR : 0,71 ± 0,07) et de décès de 24 % (RR : 0,76 ± 0,09) chez les femmes de 40-49 ans.

Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase n'empêchent pas la synthèse ovarienne d'œstradiol. Seuls, ils ne sont pas efficaces chez les femmes non ménopausées.

Suppression ovarienne + tamoxifène

La logique justifiant l'utilisation des analogues de LH-RH avec le tamoxifène est que les analogues de LH-RH

suppriment la stimulation hypophysio-ovarienne induite par le tamoxifène. Les données comparant l'association suppression ovarienne plus tamoxifène à la suppression ovarienne seule (niveau 2) [31, 297] concernent principalement le stade métastatique de la maladie. Une méta-analyse de Klijn (niveau 1) [179] regroupe 4 essais qui ont comparé analogue de LH-RH plus tamoxifène à analogue seul. Avec un recul médian de 6,8 années, le traitement combiné montre un avantage en termes de survie globale ($p = 0,02$; Hazard ration [HR] = 0,78) et de survie sans progression ($p = 0,03$; HR = 0,67).

Dans une étude portant sur 1 504 patients, Dees et Davidson montrent que la goséréline seule est moins efficace que l'association TAM + goséréline (niveau 1) [80].

Un essai a comparé les deux méthodes de suppression ovarienne (castration et analogues de LH-RH) et leur association avec le tamoxifène (niveau 2) [31] dans un essai factoriel incluant 85 femmes. Il constate une interaction entre le type de suppression ovarienne et le tamoxifène. Il conclut néanmoins que :

- castration et analogues sont équivalents ;
- le tamoxifène n'augmente pas l'effet de la castration ;
- le tamoxifène augmente l'effet de la goséréline.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu des très faibles effectifs de l'essai.

Un essai portant sur 2 144 patientes a comparé SO et TAM au TAM seul. Les deux traitements sont équivalents (niveau 1) [318].

Suppression ovarienne (SO) + inhibiteur de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas indiqués chez la femme non ménopausée. Associés à la SO, ils diminuent le taux d'œstradiol résiduel (niveau 1) [90] en supprimant la synthèse périphérique d'œstradiol. L'association SO plus IA est susceptible d'entraîner une baisse de l'œstradiol plus importante que la SO seule. Dans une étude portant sur 16 femmes traitées en seconde ligne après tamoxifène par l'association goséréline et anastrozole, Foward [120] (niveau 4) observe 12 réponses ou stabilisations. Plusieurs études de phase II associant analogue de LH-RH et IA en phase métastatique et en adjuvant sont en cours.

Traitements hormonaux adjuvants chez la femme ménopausée

Femme débutant un traitement hormonal

Le tamoxifène

Le tamoxifène réduit les risques de rechute de 31 % et de décès de 18 %. Le bénéfice dépend de la présence des récepteurs hormonaux.

Le tamoxifène n'apporte aucun bénéfice lorsque les récepteurs sont négatifs. Si la réduction du risque de rechute est identique quel que soit le statut ganglionnaire, le bénéfice absolu est plus grand en cas d'envahissement ganglionnaire. D'autre part, le tamoxifène apporte un bénéfice qu'il y ait ou non une chimiothérapie adjuvante. La durée de traitement recommandée est de 5 ans. Des comparaisons directes (niveau 1) [72, 82, 287, 290] et indirectes (niveau 1) [96] ont démontré la nécessité d'un traitement pendant 5 ans.

L'anastrozole

L'essai ATAC a été comparé, en traitement adjuvant du cancer du sein, le tamoxifène, l'anastrozole, et l'association des deux, dans un essai prospectif randomisé. L'étude ATAC a inclus 9 366 femmes, 3 125 ont reçu 1 mg d'anastrozole pendant 5 ans, 3 116, 20 mg de tamoxifène et 3 125, l'association des deux. Deux analyses initiales de l'essai ont été effectuées avec des reculs de 33 et 47 mois (niveau 1) [13, 22]. Elles montrent que l'association anastrozole + tamoxifène n'est pas supérieure au tamoxifène seul (HR = 1,02 ; CI = 0,89–1,18, $p = 0,80$). Une dernière analyse avec une médiane de suivi de 68 mois vient d'être publiée (niveau 1) [14]. Seulement 8 % des patientes sont encore en cours de traitement, 92 % ont terminé les cinq années prévues d'hormonothérapie. Les traitements par anastrozole entraînent une augmentation significative de la survie sans rechute avec 575 événements contre 651 (HR = 0,87 ; intervalle de confiance à 95 % [CI] = 0,78–0,97 ; $p = 0,01$) et du temps jusqu'à rechute avec 402 rechutes contre 498 (HR = 0,79 ; CI = 0,70–0,90 ; $p = 0,0005$). Les analyses de sous groupes sont à prendre avec précaution car celles-ci n'avaient pas été faites *a priori* au début de l'étude. Ces résultats sont des hypothèses pour de futurs essais. Le bénéfice en survie sans rechute locale et à distance (HR = 0,83 ; CI = 0,73–0,94 ; $p = 0,005$) et en temps jusqu'à rechute locale et à distance (HR = 0,74 ; CI = 0,64–0,87 ; $p = 0,0002$) est

Recommandations. Traitements antihormonaux en situation adjuvante chez la femme non ménopausée

Utilisation des agonistes de la LHRH

- Malgré l'absence de données en traitement adjuvant, la suppression ovarienne transitoire par analogues de LH-RH peut être considérée comme une alternative à la suppression ovarienne définitive (accord d'experts).
- La durée de prescription des analogues de LH-RH n'est pas définie (accord d'experts). Chez une femme présentant une aménorrhée chimio-induite, il n'y a pas d'indication à instituer un analogue de LH-RH (accord d'experts).

Utilisation des inhibiteurs d'aromatase

- Les inhibiteurs de l'aromatase seuls ne sont pas indiqués (grade A).
- En l'absence de données, l'association inhibiteurs de l'aromatase et suppression ovarienne n'est pas indiquée (accord d'experts). *Pour le cas particulier des patientes ayant un cancer hormonodépendant et HER2 positif se référer aux recommandations du chapitre concernant la prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2 (participation à des essais).*

Utilisation du tamoxifène

- Le tamoxifène seul (grade A) ou associé à une suppression ovarienne reste l'hormonothérapie de référence chez la femme non ménopausée (grade B).

plus important chez les patientes dont la tumeur contenait des récepteurs hormonaux. Cette réduction de 26 %, par rapport au tamoxifène, du risque de rechute, s'ajoute à la réduction de 41 % (RR : $0,9 \pm 0,03$) déjà observée avec 5 ans de tamoxifène (niveau 1) [97]. On observe un bénéfice global en temps jusqu'à rechute à distance sur l'ensemble de la population traitée par anastrozole (324 vs 375 événements ; HR = 0,86 ; IC = 0,74–0,99 ; $p = 0,04$).

Cependant aucun bénéfice en survie globale n'est observé (HR = 0,97 ; intervalle de confiance CI = 0,85–1,12 ; $p = 0,7$) (niveau 1) [14].

Les données concernant les effets secondaires confirment une réduction des cancers de l'endomètre ($p = 0,007$), des leucorrhées et saignements vaginaux ($p < 0,001$ pour les deux), des accidents cérébraux ($p < 0,001$), des accidents thrombo-emboliques ($p < 0,001$), et des bouffées de chaleur ($p < 0,001$) dans le bras anastrozole. Alors que les troubles musculo-squelettiques et les fractures ($p < 0,001$ pour les deux) sont moins fréquents dans le bras tamoxifène.

Les analyses rétrospectives des sous-groupes montrent :

Statut des récepteurs hormonaux

Le bénéfice de l'anastrozole apparaît dans tous les sous-groupes RE+. Il est plus important dans le groupe RE+ RP– par rapport au groupe RE+ RP+ ($p = 0,05$).

Chimiothérapie

Le bénéfice de l'anastrozole se retrouve dans tous les sous-groupes. Cependant, il paraît plus important chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante sans que la différence soit significative par rapport aux femmes qui ont reçu de la chimiothérapie.

Radiothérapie

Le bénéfice de l'anastrozole se retrouve dans tous les sous-groupes. Cependant, il paraît plus important chez les femmes qui n'ont pas reçu de radiothérapie sans que la différence soit significative par rapport aux femmes qui ont reçu de la radiothérapie.

On ne peut pas tenir compte de ces données de sous-groupe pour définir une indication préférentielle de l'anastrozole.

Le létrozole

L'essai IBCSG 18-98/BIG 1-98 comparait dans le traitement adjuvant du cancer sein le létrozole au tamoxifène. Deux essais ont été mis en route en mars 1998 et septembre 1999. Le premier compare 5 ans de létrozole à 5 ans de tamoxifène, le second compare dans un essai 4 bras : 5 ans de létrozole, 5 ans de tamoxifène, la séquence 2 ans de tamoxifène suivie de 3 ans de létrozole et la séquence 2 ans de létrozole suivie de 3 ans de tamoxifène. L'analyse groupée des deux essais incluait les patientes des bras tamoxifène et létrozole ainsi que les patientes de bras séquentiels en ne tenant compte que de la période de traitement initial. Dans ce deux derniers bras, les patientes ont été censurées pour l'analyse à deux ans. Au total 8 028 patientes ont été incluses dans les deux essais, 779 rechutes ont été observées au moment de l'analyse, début 2005 (niveau 1) [299]. Le suivi médian est de 35,5 mois. Toutes les patientes ont au moins un des deux récepteurs hormonaux positifs et 63 % ont les deux récepteurs positifs, 20 % sont RE+ RP– et le reste RP inconnu.

Les traitements par létrozole entraînent une augmentation significative de la survie sans rechute locale et à distance (HR = 0,81 ; CI = 0,70–0,93 ; $p = 0,003$). Le taux cumulé de rechute locale et à distance du cancer du sein est de 13,6 % à 5 ans pour le bras tamoxifène et 10,2 % pour le bras létrozole ($p = 0,0002$). Le taux de rechute à distance est de 4,4 % pour le bras létrozole et de 5,8 % pour le bras tamoxifène ($p = 0,006$). Le taux de décès est de 4,1 % dans le bras létrozole et de 4,8 % dans le bras tamoxifène ($p = 0,16$).

Les effets secondaires graves sont en nombre égal dans les deux bras (respectivement 587 et 643). Une hypercholestérolémie est retrouvée chez 43,6 % des patientes traitées par létrozole et chez 19,2 % des patientes traitées par tamoxi-

fène. Des événements cardiaques de grade 3 à 5 sont retrouvés chez 2,1 % des patientes traitées par létrozole et 1,1 % des patientes traitées par tamoxifène ($p = 0,0003$). Il s'agit d'ischémies et d'insuffisance cardiaques (niveau 1) [299]. Le létrozole accompagne une réduction des accidents thrombo-emboliques (1 contre 2,4 %), des saignements vaginaux (3,3 contre 6,6 %) mais d'une augmentation des fractures (5,8 contre 4,1 % ; $p = 0,0006$).

Les analyses rétrospectives des sous-groupes montrent :

Statut des récepteurs hormonaux

Chez les femmes RE+ la présence de RP ne modifie pas le résultat.

Envahissement ganglionnaire

Le bénéfice du létrozole apparaît plus important chez les patientes N+ sans que la différence soit significative par rapport aux patientes N–. Aucun bénéfice n'est observé chez les patientes N–, mais le nombre d'événements dans cette population est faible.

Chimiothérapie

Le bénéfice du létrozole se retrouve dans tous les sous-groupes. Cependant, il paraît plus important chez les femmes qui ont reçu de chimiothérapie sans que la différence soit significative par rapport aux femmes qui n'en ont pas reçu.

Radiothérapie

Le bénéfice du létrozole est identique qu'il y ait eu ou non une radiothérapie.

Là encore, on ne peut pas tenir compte de ces données de sous-groupe pour définir une indication préférentielle du létrozole.

Existe-t-il des critères de choix entre tamoxifène et inhibiteur de l'aromatase ?

- Facteurs prédictifs de réponse : HER-2.

Le seul facteur prédictif d'une meilleure réponse à l'une ou l'autre des hormonothérapies est le statut HER2. La surexpression d'HER2+ (niveau 1) [229, 299] est un facteur de mauvaise réponse au TAM.

- La tolérance :

- tolérance à court terme : les différents essais montrent des dif-

férences significatives des effets secondaires entre les deux classes : augmentation du risque thrombo-embolique et du cancer de l'endomètre avec le TAM et augmentation du risque de fracture ostéoporotique avec les IA. Par ailleurs, le recul concernant l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase est insuffisant pour évaluer les effets indésirables à moyen et long terme.

- tolérance à long terme : l'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme des inhibiteurs de l'aromatase doit être mise en balance avec le très faible bénéfice attendu chez les femmes traitées pour un cancer de bon pronostic. D'autre part, avec le recul actuel, aucun bénéfice en survie n'a été mis en évidence dans les différents essais.

Le traitement séquentiel tamoxifène puis inhibiteur

Plusieurs essais utilisant la séquence tamoxifène puis inhibiteur de l'aromatase ont été publiés ou présentés. Ils concernent des patientes déjà en cours de traitement adjuvant par le tamoxifène et aucun ne teste la stratégie d'une hormonothérapie séquentielle TAM puis IA depuis l'initiation du traitement. Seul l'essai BIG 98-01 pose la question. L'étude est en cours. Ces essais montrent que substituer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase (exemestane ou anastrozole) réduit le risque de rechute.

Pour la pratique, il apparaît que :

- une hormonothérapie adjuvante contenant un inhibiteur de l'aromatase soit d'emblée (anastrozole, létrozole), soit en séquentiel (exemestane, anastrozole) est plus efficace que le tamoxifène seul ;
- association tamoxifène + anastrozole n'est pas supérieure au tamoxifène seul et est inférieure à anastrozole. Par analogie, ceci peut être valable pour l'association raloxifène + IA (accord d'experts).

Femme en cours de traitement par tamoxifène

L'essai IES avait pour but de définir si, après 2 à 3 ans de tamoxifène, il était plus efficace de traiter par exe-

mestane plutôt que de continuer le tamoxifène pour la durée restante du traitement, 5 ans de traitement au total. Les femmes traitées pour un carcinome infiltrant du sein avec récepteurs d'œstradiol positifs ou inconnus pouvaient être incluses dans l'essai au cours de leur troisième année de tamoxifène adjuvant. Elles étaient randomisées entre exemestane et tamoxifène pour le reste des 5 ans. Au moment de la randomisation, la majorité (97 %) recevaient 20 mg de tamoxifène, mais celles qui recevaient 30 mg étaient éligibles. Au total 4 742 femmes ont été incluses dans l'essai. Avec un recul médian de 30,6 mois, la seconde analyse intermédiaire (niveau 1) [62] dénombre 449 événements (rechute locale ou métastatique, cancer controlatéral ou décès) : 183 dans le groupe exemestane et 266 dans le groupe tamoxifène. Le hasard ratio est de 0,68 en faveur de l'exemestane ($p = 0,00005$), ce qui représente une réduction de 32 % du risque de récurrence et se traduit par un bénéfice absolu de 4,7 % de survie sans récurrence à 3 ans après la randomisation. Les décès étaient au nombre de 93 dans le groupe exemestane et de 106 dans le groupe tamoxifène. Les courbes de survie ne différencient pas de façon significative. Les effets secondaires observés dans le groupe exemestane étaient des arthralgies (5,4 %) et des diarrhées (4,3 %). Le tamoxifène était associé à des symptômes gynécologiques (9,0 %), des saignements vaginaux (5,6 %), des crampes musculaires (4,4 %) et des accidents thrombo-emboliques (2,4 %). Les fractures sont retrouvées plus fréquemment avec l'exemestane (3,1 contre 2,3 % ; $p = 0,08$). Onze cancers de l'endomètre ont été observés chez les femmes qui poursuivaient le tamoxifène et 5 chez celles qui prenaient l'exemestane. Les cancers controlatéraux étaient moins fréquents sous exemestane (9 contre 20 % ; $p = 0,038$). Il est à noter qu'au moment de l'analyse 92 % des femmes ont terminé le traitement à l'étude.

Les études ABCSG 8 et ARNO 95 posaient la même question avec de

l'anastrozole. Elles ont été analysées ensemble. Au total 3 224 femmes ont été incluses. Avec un recul médian de 28 mois, 177 événements ont été recensés : 67 dans le groupe anastrozole et 110 dans le groupe tamoxifène. Le hasard ratio est de 0,60 (CI = 0,44–0,81 ; $p = 0,0009$), en faveur de l'anastrozole. Dans cette étude, un bénéfice en survie sans rechute à distance a été observé en faveur du bras anastrozole ($p = 0,047$) (niveau 1) [166].

Une étude italienne, portant sur 448 femmes, présentée au SABCS en 2003 et actualisée en 2005, montrait des résultats similaires (niveau 2) [32].

Pour la pratique, substituer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase (exemestane ou anastrozole) réduit le risque de rechute.

Femme qui achève 5 ans de tamoxifène

Poursuite du tamoxifène

La poursuite du tamoxifène au-delà de 5 ans a été étudiée soit :

- par des deuxième randomisations dans des essais posant initialement une autre question (niveau 1) [112, 287] ;
- dans des essais spécifiques (niveau 1) [82], (niveau 2) [93].

Seuls les premiers ont présenté des résultats.

La seconde randomisation de l'essai NSABP B-14 (niveau 1) [112, 113] concernait 1 172 femmes qui avaient reçu 5 ans de tamoxifène et étaient indemnes de rechute au terme du traitement. Parmi elles 593 ont poursuivi le traitement et 579 ont reçu un placebo. Quatre ans après la seconde randomisation, un avantage sur la survie sans rechute (92 contre 86 %) et la survie globale (96 contre 90 %) était détectée en faveur des femmes qui avaient arrêté le tamoxifène. Sept ans après la seconde randomisation, un petit avantage en survie sans rechute (82 contre 78 %) et survie globale (94 contre 92 %) est retrouvé chez les femmes ayant interrompu le tamoxifène.

La seconde randomisation de l'essai écossais [287] ne concernait que 342 femmes, 169 ont interrompu

le tamoxifène et 173 ont poursuivi le traitement. L'analyse de cette seconde partie de l'essai ne retrouvait aucun bénéfice à la poursuite du tamoxifène.

Les deux essais présentaient une augmentation des cancers de l'endomètre liée à la poursuite du tamoxifène.

L'essai TAM01 (niveau 1) [82] comparait un traitement de 3 ans de tamoxifène à une prolongation de 10 années supplémentaires. Les résultats préliminaires confirmaient l'intérêt de la poursuite du tamoxifène jusqu'à 5 ans, mais en l'absence d'analyse à plus long terme, il ne peut répondre à la question posée au-delà de 5 ans. Une analyse à long terme est en cours. De même les essais ATLAS et ATTOM n'ont pas été publiés.

La méta-analyse de l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG 2005) (niveau 1) [97] ne comprend que 6 essais comparant 5 ans et 10 ans de tamoxifène. La poursuite du tamoxifène au-delà de 5 ans n'apporte qu'une réduction non significative des rechutes de 7 % (RR : 0,93 ± 0,08). Le nombre d'événements est insuffisant pour tirer une conclusion. Cependant, les effets secondaires du tamoxifène semblent augmentés de façon importante (risque doublé de cancer de l'endomètre).

Un inhibiteur de l'aromatase

L'essai MA17 est un essai randomisé en double-aveugle avec placebo, conduit pour étudier l'effet sur 5 ans de létrozole chez la femme ménopausée traitée pour un cancer du sein curable après cinq ans de tamoxifène adjuvant. Après 4,5 à 6 ans de tamoxifène avec une interruption maximale de 3 mois, les femmes pouvaient être incluses dans l'essai pour recevoir du létrozole ou un placebo pour une durée de 5 ans. Au total 5 187 femmes ont été incluses dans l'essai. Le recul médian est de 2,4 ans. La première analyse intermédiaire (niveau 1) [139] montrait 207 rechutes locales ou métastatiques du cancer du sein ou cancer controlatéral : 75 dans le groupe létrozole et 132 dans le

groupe placebo. La probabilité de survie sans rechute à 4 ans était respectivement 93 et 87 % ($p = 0,001$). Les décès étaient au nombre de 31 dans le groupe létrozole et de 42 dans le groupe placebo. Les courbes de survie ne différaient pas de façon significative. Les effets secondaires observés dans le groupe létrozole étaient : bouffées de chaleur, arthralgies, myalgies et arthrites. Les saignements vaginaux étaient moins fréquents dans le groupe létrozole. Le diagnostic d'ostéoporose a été porté chez 5,8 % des femmes du groupe létrozole et 4,5 % des femmes du groupe placebo ($p = 0,07$). Les fractures sont retrouvées dans 3,6 et 2,9 % des cas ($p = 0,24$). Au vu des résultats de cette analyse intermédiaire, un comité indépendant a recommandé l'arrêt de l'essai et une rapide communication des résultats aux participantes. Lors d'une analyse ultérieure (niveau 1) [140] la survie globale est significativement améliorée dans le sous-groupe avec ganglions envahis (RR = 0,53 [0,36–0,78], $p = 0,04$).

Pour la pratique : l'essai MA17 montre que si le tamoxifène a été délivré pendant toute la durée du traitement adjuvant, une hormonothérapie complémentaire par le létrozole pendant au moins deux ans peut diminuer les rechutes.

Femme après 5 ans d'inhibiteur de l'aromatase ou schéma séquentiel

Les indications des inhibiteurs de l'aromatase en traitement adjuvant sont récentes. Peu de patientes relèvent actuellement de ces conditions. Néanmoins, il faut dès maintenant envisager la conduite à tenir pour les patientes en fin d'hormonothérapie adjuvante.

Les résultats de l'essai MA17 (niveau 1) [139] sont les premiers résultats montrant une réduction des rechutes avec la poursuite d'une hormonothérapie au-delà de 5 ans. Cependant l'hormonothérapie initiale était le tamoxifène et non pas un inhibiteur de l'aromatase. Les résultats ne peuvent pas être extrapolés à un traitement comprenant un inhibiteur de l'aromatase.

Équivalence des inhibiteurs

- Les données précliniques montrent des différences de puissance et d'efficacité des inhibiteurs d'aromatase entre eux.

Le mode d'action des inhibiteurs d'aromatase de 3^e génération diffère : deux types d'inhibiteurs d'aromatase sont définis en fonction de leur structure et de leur mode d'action : les inhibiteurs stéroïdiens de type I et les inhibiteurs non-stéroïdiens de type II. Tous inhibent sélectivement l'aromatase sans interférence avec la production des autres hormones stéroïdes (niveau 1) [38, 195].

Les inhibiteurs de type I, plus récemment nommés « inactivateurs d'aromatase », sont des analogues structuraux de l'androstène-dione, substrat naturel de l'aromatase, avec lequel ils entrent en compétition. La restauration de l'activité nécessite une synthèse *de novo* d'aromatase. L'exemestane administré par voie orale est le seul représentant disponible (niveau 1) [40, 195]. Il ne se lie pas aux récepteurs des œstrogènes, et a une très faible affinité pour les récepteurs des androgènes et de la progestérone.

Les inhibiteurs non-stéroïdiens de 3^e génération de type II sont des dérivés triazoles. Ils incluent des produits spécifiques : l'anastrozole et le létrozole. Ces inhibiteurs se lient à l'aromatase de façon réversible et peuvent se dissocier de l'enzyme permettant à de nouvelles molécules de bloquer l'enzyme (niveau 1) [40, 195]. Ils ne se lient pas aux récepteurs des œstrogènes, ni des androgènes ni de la progestérone.

Modèles *in vitro* : l'activité aromatase a été mesurée dans des fractions microsomales de lignées de cancers du sein transfectées avec le gène de l'aromatase, des modèles de cultures de fibroblastes de tissu mammaire et extraites de cancers du sein. Les différents inhibiteurs d'aromatase ont pu être comparés dans ces conditions (niveau 4) [217] :

- un effet dose est observé pour chaque molécule ;

– les IC50 calculées ont été les plus basses pour le létrozole quand il a été comparé aux autres inhibiteurs quel que soit le modèle cellulaire (de 0,14 à 0,45 nM) ;

– dans des modèles de primocultures de fibroblastes provenant de tissu adipeux mammaire, les IC 50 des inhibiteurs d'aromatase sont respectivement de 10 nM pour l'aminoglutéthimide, 15 nM pour l'anastrozole, 0,8 nM pour le létrozole et 5 nM pour l'exemestane ;

– dans des modèles de lignées humaines de cancer du sein transfectées de façon stable par le gène de l'aromatase (MCF-7CA), l'efficacité des inhibiteurs d'aromatase a été évaluée après 2 h d'incubation et a montré que le létrozole là encore est le plus puissant (comparé à l'anastrozole et au 4OH androstènedione) ;

– dans les échantillons de sein tumoral (modèles ex vivo), les IC 50 calculées sont respectivement de 20 nM pour l'aminoglutéthimide, 8 nM pour l'anastrozole, 2 nM pour le létrozole et 30 nM pour l'exemestane.

Modèles *in vivo* : des modèles *in vivo* ont été récemment établis, il s'agit de modèles de lignées cellulaires humaines de cancer du sein transfectées avec le gène de l'aromatase et implantées chez des souris athymiques et ovariectomisées (niveau 4) [37]. Dans ce modèle, à dose identique [10 mcg/j], le létrozole réduit le volume tumoral d'environ 80 % après 28 jours de traitement alors que l'anastrozole le réduit dans les mêmes conditions de < 20 % et le fulvestrant de 30 % à la dose de 5 mg/semaine. Dans cette étude aucune comparaison n'a été faite avec l'exemestane. Un effet dose est observé avec le létrozole de 0,5 à 10 mcg/j.

• Les données biologiques confirment plus ou moins ces différences d'activité entre les molécules :

– inhibition de l'activité aromatase :

– l'exemestane administré à la dose de 25 mg/j inhibe l'activité aromatase chez la femme ménopausée de 97,9 % [40, 195],

– l'anastrozole et le létrozole inhibent l'activité aromatase chez la femme ménopausée et à la dose de 10 mg/j pour l'anastrozole et de 2,5 mg/j pour le létrozole de 98,1 % et de 98,9 % [40, 195] ;

– inhibition de la synthèse d'estrogènes :

– en périphérie : la seule limitation observée est la sensibilité des dosages d'estrogènes (œstrone et œstradiol), il est dès lors relativement difficile de différencier l'efficacité des produits car l'inhibition observée pour tous chez les patientes ménopausées est > 85 %. Ce qui constitue la limite de sensibilité du dosage [195]. La seule compa-

raison possible est celle des dérivés conjugués (œstrone sulfate) présents en plus grande quantité dans le plasma. C'est ce que révèle une étude en « cross-over » (anastrozole/létrozole). En effet, cette étude montre qu'en l'absence de différence observée dans les dosages plasmatiques d'œstradiol, les taux d'œstrone sulfate plasmatiques sous létrozole correspondent au 1/3 des taux observés sous anastrozole (niveau 2) [132],

– intratumorale : l'activité aromatase mesurée dans les tissus mammaires tumoraux et non tumoraux diminue sous l'effet des 3 inhibiteurs d'aromatase. Il a été montré

Recommandations. Traitements antihormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Instauration du traitement

- Il n'est pas possible d'individualiser une population de malades qui ne bénéficie pas des inhibiteurs de l'aromatase (accord d'experts).
- Un inhibiteur de l'aromatase est recommandé, soit d'emblée, anastrozole (grade A) ou létrozole (grade B), soit après 2 ou 3 ans de tamoxifène, exemestane (grade A) ou anastrozole (grade B).
- L'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme, l'absence de bénéfice sur la survie, peuvent inciter à proposer du tamoxifène pour tout ou partie du traitement chez certaines patientes en fonction du pronostic ou de certains facteurs de risque particuliers (accord d'experts).
- La durée optimale de traitement du tamoxifène est de 5 ans (grade A).
- La durée optimale de traitement retenue pour les inhibiteurs seuls ou utilisés en schéma séquentiel est de 5 ans (accord d'experts).
- La surexpression d'HER2 est un argument supplémentaire pour prescrire un inhibiteur de l'aromatase en traitement adjuvant chez la femme ménopausée (grade C).
- L'association inhibiteur de l'aromatase et tamoxifène n'est pas indiquée (grade A).
- L'administration d'inhibiteurs de l'aromatase est un facteur de risque d'ostéoporose qui justifie une prise en charge spécifique comprenant au moins une densitométrie osseuse de référence à l'instauration du traitement (accord d'experts).

Après 2 à 3 ans de traitement par tamoxifène

- Il est recommandé de l'interrompre et de le remplacer par un inhibiteur de l'aromatase, exemestane (grade A) ou anastrozole (grade B).
- L'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme, l'absence de bénéfice sur la survie, peuvent inciter à proposer du tamoxifène pour tout ou partie du traitement chez certaines patientes en fonction du pronostic ou de certains facteurs de risque particuliers (accord d'experts).

Après 5 ans de traitement par tamoxifène

- Il n'y a pas d'indication à poursuivre le tamoxifène au-delà de 5 ans (grade C).
- La poursuite de l'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase (létrozole), pendant au moins deux ans peut être proposée selon le pronostic (grade A).

Après un traitement par inhibiteurs de l'aromatase pendant 5 ans ou 2 à 3 ans dans le cadre d'un traitement séquentiel

- Il n'y a pas d'indication à poursuivre de traitement antihormonal au-delà de 5 ans si elle a comporté un inhibiteur pendant au moins deux ans (accord d'experts).

Choix de l'inhibiteur de l'aromatase

- Il n'y a pas de critère de choix entre les IA de 3^e génération (accord d'experts).
- Il est recommandé d'utiliser les molécules dans les conditions des essais (accord d'experts).

que la diminution est plus nette dans le contingent cellulaire tumoral comparé au non tumoral pour les patientes sous létrozole (niveau 4) [217]. Cela n'a pas été évalué pour les deux autres inhibiteurs.

- Les données cliniques sont insuffisantes pour confirmer les données biologiques.

Des essais cliniques de petite taille ont été réalisés en métastatique. Ils ne confirment pas les don-

nées précliniques et biologiques. L'essai de Rose (niveau 2) [266] comparait le létrozole à l'anastrozole dans le cancer du sein avancé préalablement traité par anti-estrogène. Il incluait 713 patientes ; 48 % avaient des récepteurs hormonaux positifs. Il n'a pas été observé de différence de temps jusqu'à progression entre les deux traitements. Le létrozole est significativement supérieur à l'anastro-

zole en taux de réponse objective (19,1 *versus* 12,3 %, $p = 0,013$). Il n'y a pas de différence significative en termes de bénéfice clinique, durée médiane de réponse, durée de bénéfice clinique et survie globale. Les deux traitements étaient bien tolérés et il n'y avait pas de différence de tolérance.

Aucune étude n'a comparé les différents inhibiteurs de l'aromatase en traitement adjuvant.

Chimiothérapie adjuvante

Objectifs : définir la population de patientes et les modalités de traitement par chimiothérapie lors de la prise en charge d'un cancer du sein en situation adjuvante.

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques permettent d'évaluer le risque de rechute et ainsi de décider d'un éventuel traitement médical adjuvant. Ces facteurs pronostiques peuvent être divisés en facteurs pertinents décisionnels, facteurs pertinents non décisionnels et facteurs en cours d'évaluation.

Facteurs pertinents décisionnels

Les facteurs pertinents décisionnels sont facilement disponibles après le geste chirurgical et permettent de déterminer en l'absence de traitement adjuvant le risque de récurrence et de décès en rapport avec le cancer du sein dans les 10 ans.

L'envahissement ganglionnaire

En l'absence de traitement adjuvant, le taux de survie à 10 ans est globalement de 80 % en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 60 % si 1 à 3 ganglions sont envahis, de 40 % si 4 à 9 ganglions sont atteints, et enfin de 20 % si au moins 10 ganglions sont atteints (niveau 1) [157].

La taille tumorale

Avec un recul de 30 ans pour des patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, le risque de rechute est de 25 % pour des tumeurs inférieures à 2 cm, 35 % pour des tumeurs comprises entre 2 et 2,9 cm, 45 % pour des tumeurs comprises

entre 3 et 3,9 cm et supérieur à 50 % pour des tumeurs d'au moins 4 cm (niveau 1) [1].

Le grade histopronostique

La classification la plus répandue est la classification de Scarff-Bloom-Richardson tenant compte du degré de différenciation, du pléomorphisme et de l'index mitotique (niveau 1) [29]. Ce grade SBR a été modifié par Elston et Ellis en ne tenant plus compte du degré de différenciation (niveau 1) [102], mais du pourcentage de tubules et du nombre de mitoses. Le taux de survie à 8 ans pour les patientes incluses dans l'étude NSABP 04 était de 64 % quand le grade tumoral était élevé et 86 % quand le grade tumoral était faible (niveau 1) [115].

Les récepteurs hormonaux

Les patientes n'ayant pas reçu de traitement systémique adjuvant après traitement chirurgical d'une tumeur sans expression des récepteurs hormonaux ont un risque de rechute augmenté de 10 % lors des 5 premières années par rapport aux patientes avec une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux (niveau 1) [114].

L'âge

Un jeune âge au diagnostic est associé à une tumeur plus agressive, mais ce jeune âge est aussi un

facteur de mauvais pronostic indépendant. Le risque de rechute local et de rechute à distance est significativement augmenté chez les patientes de moins de 35 ans (niveau 1) [74].

Les facteurs histologiques

Certains types histologiques ont été reconnus comme de bon pronostic. Ce sont les formes de type tubuleux, médullaires vrais, mucineux de bas grade (niveau 1).

Basée sur ces facteurs décisionnels, la conférence de consensus de Saint Gallen de 2003 avait défini 1 groupe de bon pronostic correspondant aux patientes de plus de 35 ans avec une tumeur de moins de 2 cm de grade 1 avec expression des récepteurs hormonaux et sans atteinte ganglionnaire axillaire (niveau 1) [137]. Ces patientes pouvaient ne pas recevoir de traitement adjuvant. La conférence de consensus du National Institute of Health de 2000 définissait pour sa part un groupe de bon pronostic avec des patientes traitées pour des tumeurs inférieures à 1 cm, exprimant les récepteurs hormonaux et sans atteinte ganglionnaire (niveau 1) [224].

Facteurs pertinents non décisionnels

D'autres facteurs sont pertinents, mais ne sont pas utilisés de manière habituelle pour décider la mise en

œuvre d'un traitement adjuvant. Ils sont par contre utilisés face à des situations limites pour orienter le choix vers une chimiothérapie adjuvante.

Les marqueurs de prolifération cellulaire

Plusieurs techniques sont utilisées pour évaluer la prolifération cellulaire avec notamment le comptage des mitoses (niveau 2) [56], l'évaluation immunohistochimique de Ki67 ou MIB1 (niveau 2) [39], la détermination du pourcentage de cellules en phase S (niveau 2) [154], et l'expression des cyclines (niveau 2) [176].

Les protéines activatrices du plasminogène et leurs inhibiteurs

Ces protéines dégradent la matrice extracellulaire et favorisent la dissémination tumorale en particulier (niveau 2) [285]. La concentration élevée de 2 de ces protéines, uPA et PAI 1, prédit un risque élevé de rechute (niveau 1) [196].

Le gène HER2

L'hyperexpression d'HER2 a une valeur péjorative pour les tumeurs avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau 3) [12, 144].

La recherche de métastases médullaires

Deux études ont démontré une valeur pronostique supérieure de l'envahissement médullaire par rapport à la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire et le grade histopronostique (niveau 2) [36, 87].

L'invasion vasculaire et lymphatique

Certaines études ont démontré une valeur péjorative à l'invasion vasculaire constatée dans la pièce opératoire (niveau 3) [149]. Mais son évaluation reste encore très opérateur-dépendant (niveau 1) [117].

Facteurs pronostiques en cours d'évaluation

La technologie des micro-arrays est maintenant utilisée pour évaluer le pronostic individuel. Cette technologie permet de déterminer l'expression de milliers de gènes d'une tumeur et définir ainsi une empreinte génétique. L'étude des empreintes génétiques et de l'évolution des patientes permet de définir une signature génétique classant les

patientes en groupe de mauvais, intermédiaire ou bon pronostic (niveau 2) [78, 308].

Facteurs prédictifs

Un facteur prédictif est un facteur biologique permettant de prédire l'efficacité du traitement. Ce facteur peut influencer le choix du traitement adjuvant et entraîner la contre-indication d'une chimiothérapie face à une tumeur définie comme peu chimio-sensible. Ces facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie ont été principalement étudiés en phase métastatique et néo-adjuvante.

Les récepteurs hormonaux

La méta-analyse d'Oxford en 1998 a montré une réduction du risque de récurrence supérieure pour les tumeurs sans récepteurs hormonaux par rapport à celles exprimant les récepteurs hormonaux (niveau 1) [95]. La réduction du risque de récurrence apportée par la chimiothérapie est de 30 % pour les tumeurs sans récepteurs hormonaux et de seulement 18 % pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux. Cette différence significative est observée surtout après la ménopause. Le CALGB a étudié de manière rétrospective la valeur prédictive de l'expression des récepteurs hormonaux parmi 6 676 patientes incluses dans 3 études randomisées successives. Le bras expérimental (escalade de dose, ajout de taxane, augmentation de la dose-densité) ne bénéficiait pas aux patientes traitées pour une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux (niveau 2) [26].

L'âge

La méta-analyse d'Oxford a montré une réduction annuelle du risque de mortalité générale par la chimiothérapie de 29 % pour les patientes de moins de 40 ans, de 26 % pour les patientes entre 40 et 50 ans et seulement de 7 % pour les femmes de plus de 60 ans (niveau 1) [95]. Ceci est peut-être le reflet d'une réduction de la posologie de la chimiothérapie chez les patientes âgées et ainsi une réduction de son efficacité.

L'histologie

Il semble bien que le type histologique intervienne de façon non négligeable dans l'efficacité de la chimiothérapie. Ceci n'est toutefois pas encore démontré en phase adjuvante. Nous devons donc nous aider de l'observation en phase néo-adjuvante.

Ainsi, deux études de chimiothérapie néo-adjuvante montrent l'absence de réponse complète histologique pour les carcinomes lobulaires infiltrants (niveau 4) [58, 209]. Ces études portent respectivement sur 135 et 457 patientes et rapportent 0 % de réponses complètes histologiques pour les carcinomes lobulaires et respectivement 15 et 11,7 % de réponse complète histologique pour les carcinomes canalaux infiltrants.

UPA et PAI-1

Une étude rétrospective portant sur 1 119 patientes, traitées par chimiothérapie adjuvante a montré un bénéfice supérieur de la chimiothérapie pour les patientes avec une tumeur surexprimant UPA et PAI-1 (niveau 2) [205]. Le mauvais pronostic de ces tumeurs surexprimant UPA et PAI-1 serait en partie compensé par l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante (niveau 4) [150].

HER-2

Des études ont suggéré que l'hyperexpression d'HER2 prédisait une faible efficacité d'une chimiothérapie sans anthracycline (niveau 2) [145], mais un bénéfice accru avec une chimiothérapie à base d'anthracyclines (niveau 4) [298].

Les marqueurs du cycle cellulaire et p53

Le rôle prédictif de ces marqueurs est encore de l'ordre de la recherche.

bcl-2

Le rôle prédictif de ce marqueur de l'apoptose est en cours d'évaluation.

Les facteurs de prolifération tumorale

La phase S

Deux études randomisées portant sur 281 et 208 patientes ont démontré que la phase S évaluée par index de marquage était un facteur de réponse à la chimiothérapie adjuvante par CMF (niveau 2) [6, 284].

Recommandations. Utilisation des facteurs pronostiques et prédictifs décisionnels pour la chimiothérapie adjuvante

Les facteurs pronostiques décisionnels que nous recommandons sont au nombre de 5 : le nombre des ganglions axillaires envahis, le grade histologique, la taille tumorale, le statut des récepteurs hormonaux et l'âge de la patiente (inférieure à 35 ans) (grade A).

L'usage de ces 5 facteurs pronostiques permet de déterminer le risque de décès par cancer du sein dans les 10 ans suivant le traitement. Nous recommandons le calcul de ce risque grâce au site Web <http://www.adjuvantonline.com> (grade A). Le calcul du risque de rechute et de décès dans les 10 ans est calculé sur ce site à partir des données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result Database) [197]. Ce calcul de risque a été secondairement validé de manière prospective sur 4 083 patientes (grade A) [226]. Nous recommandons une chimiothérapie adjuvante si le risque de décès est supérieur ou égal à 10 % (accord d'experts). Il est recommandé de tenir compte de l'âge et de la comorbidité dans l'indication de chimiothérapie.

Les facteurs prédictifs seront utilisés pour poser l'indication de chimiothérapie adjuvante dans des indications limites. Nous recommandons l'usage des facteurs de prolifération tumorale et de l'expression des récepteurs hormonaux pour évaluer la chimiosensibilité de la tumeur (grade B).

Nous recommandons de débiter le traitement adjuvant par la chimiothérapie (grade B). L'hormonothérapie par tamoxifène indiquée en cas de tumeur exprimant les récepteurs hormonaux sera débuté après la chimiothérapie (grade A). En l'absence de données pour les inhibiteurs de l'aromatase, nous recommandons le même schéma (accord d'experts).

Le Ki 67

Deux études rétrospectives portant respectivement sur 97 et 119 patientes traitées en phase néo-adjuvante ont montré qu'une valeur élevée de Ki 67 était un facteur prédictif de réponse élevée à une chimiothérapie (niveau 4) [105, 242].

L'index mitotique

Une étude rétrospective de l'IGR portant sur 937 patientes incluses dans deux essais randomisés de chimiothérapie adjuvante par anthracyclines *versus* observation a mis en évidence la valeur de l'index mitotique pour prédire le bénéfice de la chimiothérapie à base d'anthracyclines (niveau 4) [11]. Pour les patientes avec un index mitotique tumoral faible et moyen, la survie globale à 5 ans était égale à 95 % avec ou sans chimiothérapie. Par contre, les patientes avec un index mitotique tumoral élevé avaient une survie globale à 5 ans de 86 % avec chimiothérapie et de 79 % sans chimiothérapie ($p = 0,02$).

Le profil génomique et protéomique

Cette technologie est principalement évaluée en phase néo-adjuvante pour rechercher une empreinte génétique ou protéique prédisant la

réponse à un agent antimétabolique. Cette technique est encore en cours d'évaluation (niveau 3) [52, 251].

Place de la chimiothérapie dans la séquence thérapeutique

Délai entre chirurgie et chimiothérapie

L'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) a étudié de manière rétrospective l'importance du délai entre la chirurgie et la première cure de chimiothérapie chez 1 788 patientes non ménopausées avec atteinte ganglionnaire axillaire incluses dans ses études adjuvantes I, II et VI (niveau 2) [60]. Un délai entre chirurgie et chimiothérapie inférieur à 20 jours permettait d'améliorer significativement la survie sans récurrence à 10 ans dans le sous-groupe de patientes avec tumeur RH-. Ce résultat n'a pas été confirmé récemment par l'étude du Royal Marsden Hospital portant sur 1 161 patientes (niveau 4) [277].

Séquence entre chimiothérapie et radiothérapie

L'étude de Bellon et Recht montre une augmentation des récurrences locales en cas de radiothérapie seconde uniquement pour les patientes en résection incomplète (niveau 2) [25].

L'IBCSG utilisait les résultats de ses études VI et VII portant sur 2 820 patientes pour répondre à cette question (niveau 4) [312]. L'étude VI comparait deux modalités différentes de traitement adjuvant : 3 cures de chimiothérapie (protocole CMF) suivies de radiothérapie ou 6 cures de chimiothérapie suivies de radiothérapie. Dans l'étude VII, toutes les patientes avaient une irradiation et une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène. Un bras de la randomisation avait en plus 3 cures de chimiothérapie adjuvante avant la radiothérapie. Avec un recul de 4 ans, la fréquence des rechutes locales était identique, que la radiothérapie ait lieu juste après la chirurgie, ou retardée après 3 ou 6 cures de chimiothérapie.

Six cent cinquante patientes avec une atteinte ganglionnaire axillaire ont été incluses dans une étude randomisée menée par le Centre René Huguenin, comparant un schéma concomitant avec une chimiothérapie à base de novantrone à une stratégie séquentielle traditionnelle débutant par une chimiothérapie à base d'épirubicine suivie d'irradiation (niveau 2) [268]. Avec un recul médian de 5 ans, il n'existait pas de différence de survie entre les 2 bras.

Séquence entre chimiothérapie et hormonothérapie

Le NCI canadien a comparé chez 705 patientes ménopausées avec tumeur hormonosensible et atteinte ganglionnaire axillaire un traitement adjuvant par tamoxifène ou l'association concomitante tamoxifène et chimiothérapie par CMF (niveau 1) [250]. Il était constaté une augmentation significative de la fréquence des accidents thrombo-emboliques chez les patientes traitées de manière concomitante par chimiothérapie et hormonothérapie. L'étude 8814 du Southwestern Oncology Group (SWOG 8814/INT 0100) portait sur 1 477 patientes ménopausées avec tumeurs hormonosensibles et atteinte ganglionnaire axillaire (niveau 1) [5]. Il existait trois bras différents : tamoxifène seul pendant 5 ans, ou association

séquentielle chimiothérapie suivie de tamoxifène, ou association concomitante chimiothérapie + tamoxifène. En comparant entre eux les 2 bras associant chimiothérapie et hormonothérapie, il existait une amélioration significative de la survie sans récurrence pour le traitement séquentiel par rapport au traitement concomitant avec un recul de 8 ans. Enfin, l'étude 9401 du GECAM a inclus 485 patientes ménopausées avec atteinte ganglionnaire axillaire (niveau 2) [246]. Toutes les patientes recevaient 4 cures de chimiothérapie (protocole EC) associées au tamoxifène de manière concomitante ou séquentielle. Avec un recul de 5 ans, il existait un bénéfice non significatif en faveur du schéma séquentiel pour la survie sans récurrence.

Nombre de cures

Les premiers travaux concernant le nombre des cures sont à mettre à l'actif de Bonadonna, qui a démontré que 6 cures de chimiothérapie avec le protocole CMF étaient équivalents à 12 cures (niveau 2) [295]. L'introduction des anthracyclines a remis en cause ce dogme. Quatre cures de l'association doxorubicine-cyclophosphamide (AC) ont été comparées à 6 cures de CMF et ont montré leur équivalence chez les patientes N- (niveau 1) [111]. L'utilisation de 4 cures de AC est ainsi devenu le traitement de référence dans les études nord-américaines.

Parallèlement, le Groupe Français d'Études Adjuvantes (GFEA) progressait dans l'évaluation de l'épirubicine. L'étude GFEA 01 comparant 6 FEC 50 à 3 FEC 50 et 3 FEC 75 a mis en évidence une supériorité significative du bras 6 FEC 50 en termes de survie sans récurrence et survie globale par rapport aux bras 3 FEC 50 et 3 FEC 75 (niveau 2) [128]. Six cures de chimiothérapie à base d'épirubicine 50 (posologie considérée actuellement comme sous-dosée) devenaient ainsi le bras de référence en France.

L'introduction des taxanes dans le traitement adjuvant, dont l'utilité sera discutée ailleurs, a introduit une variation sur le nombre de cycles.

En effet, les études introduisant le paclitaxel ont comparé 4 à 8 cycles (4 AC vs 4 AC suivis de 4 paclitaxel) et ont démontré un bénéfice en survie sans récurrence pour l'ensemble de la population étudiée (niveau 1) [155, 204].

Médicaments

Les anthracyclines

Les résultats de la dernière méta-analyse d'Oxford (<http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ebctcg/>) démontrent que quelques mois d'une chimiothérapie adjuvante multiplient le taux de décès par cancer du sein par un facteur d'environ 0,7 (0,6 avant 50 ans ; 0,8 entre 50 et 69 ans et non testé après 70 ans) quels que soient le

statut des récepteurs hormonaux, l'utilisation de tamoxifène, l'envahissement ganglionnaire et la période de surveillance (niveau 1).

Les chimiothérapies à base d'anthracyclines apportent un bénéfice supplémentaire par rapport aux protocoles CMF. Dix-sept études ont comparé le protocole CMF à un protocole à base d'anthracyclines en phase adjuvante. Dix de ces études ont été publiées (Tableaux 6 et 7). L'ensemble de ces résultats ont été analysés lors de la dernière méta-analyse d'Oxford (<http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ebctcg/>). Par rapport au CMF, une chimiothérapie à base d'anthracyclines permettait une réduction supplémentaire du risque

Tableau 6. Études comparant CMF et chimiothérapie à base d'adriamycine

Études	Pts	CT	Suivi (ans)	DFS	OS
Fisher B, 1990 (niveau 1)	2 194 N+	4 AC 6 CMF	3	62 63	83 82
Misset JL, 1996 (niveau 2)	248 N+	12 AVCF 12 CMF	16	53* 36	56* 41
Budd GT, 1995 (niveau 1)	531 N+	4 FAC-M CMF-VP	5 1	50 55	61 64
Moliterni A, 1991 (niveau 2)	486 N 1-3	8 CMF + 4 A 12 CMF	5	72 74	86 89
Martin M, 2003 (niveau 1)	570 N+ 415 N-	6 FAC 6 CMF	5	46 43 75* 67	/ 64 60 / 89* / 81
Fisher B, 2001 (niveau 1)	2008 N-	4 AC 6 CMF	5	87 87	90 89
* Différence significative					

Tableau 7. Études comparant CMF et chimiothérapie à base d'épirubicine

Études	Pts	CT	Suivi (ans)	DFS	OS
Coombes R, 1996 (niveau 2)	399 N+	6 FEC 50 6 CMF	4,5	—	87* 74
Gluck S, 2002 (niveau 1)	1 195 N+/-	9 FEC 60 9 CMF	6	63* 58	70* 65
Levine MN, 1998 (niveau 1)	710 N+	6 FEC 120 6 CMF	5	63* 53	77* 70
Piccart MJ, 2001 (niveau 1)	777 N+	8 EC 60 8 EC 100 6 CMF	4	72 80 78	89 92 91
* Différence significative					

annuel de rechute de 11 % (2p = 0,0002), une réduction supplémentaire du risque annuel de décès par cancer du sein de 16 % (2p < 0,00001) et enfin une réduction supplémentaire du risque annuel de décès, quelle que soit la cause, de 15 % (2p < 0,00001) (niveau 1).

Les taxanes

Quatre études randomisées ont étudié l'intérêt de l'addition d'un taxane dans une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines. Les caractéristiques des patientes incluses dans ces études sont décrites dans le tableau 8. Le bénéfice apporté par l'addition d'un taxane dans le traitement adjuvant est résumé dans le tableau 9.

Paclitaxel

Deux études étudiaient le paclitaxel en comparant 4 cures d'AC à 4 cures d'AC suivies de 4 cures de paclitaxel. L'essai CALGB 9344 utilisait le taxol à la dose de 175 mg/m² [155]. L'essai NSABP B-28 utilisait le taxol à la dose de 225 mg/m² [204]. L'addition de 4 cycles de paclitaxel augmentait la survie sans rechute à 5 ans dans les 2 études. La survie globale à 5 ans était améliorée dans

le bras avec paclitaxel uniquement dans l'étude CALGB 9344 (niveau 1).

Les patientes incluses dans l'étude NSABP B-28 avaient un meilleur pronostic que celles de l'étude CALGB 9344 en termes de taille tumorale (pT ≤ 20 mm : 62 vs 35 %) et d'envahissement ganglionnaire axillaire (N+1-3 : 70 vs 46 %). De plus, l'addition concomitante de tamoxifène dans l'étude NSABP B-28 a probablement eu un effet délétère sur l'activité de la chimiothérapie. Ces différences entre les 2 études expliquent peut-être l'absence actuelle de bénéfice sur la survie globale du schéma avec paclitaxel dans l'étude NSABP B-28.

Les résultats de l'étude CALGB 9344 ont été analysés de manière rétrospective selon l'expression des récepteurs hormonaux. Le bénéfice constaté par l'addition de 4 cures supplémentaires de paclitaxel était limité aux patientes traitées pour une tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (niveau 2) [26].

Docétaxel

Deux études étudiaient le docétaxel avec pour l'un un schéma concomitant, pour l'autre un schéma séquen-

tiel. L'essai BCIRG 001 comparait 6 cycles de FAC (50 mg/m² doxorubicine ; 500 mg/m² cyclophosphamide ; 500 mg/m² 5 fluorouracile) à 6 cycles de TAC (75 mg/m² docétaxel, 50 mg/m² doxorubicine ; 500 mg/m² cyclophosphamide) [208]. L'essai PACS 01 comparait 6 cycles de FEC 100 à 3 cures de FEC 100 suivies par 3 cures de docétaxel 100 [260] (niveau 1).

Le docétaxel augmentait significativement la survie sans rechute et la survie globale à 5 ans dans les 2 études. Ces deux études BCIRG 001 et PACS 01 avaient prévu d'emblée une stratification sur le nombre de ganglions axillaires envahis. La survie sans rechute n'était pas significativement améliorée par l'addition de docétaxel dans le groupe de patientes avec au moins 4 ganglions axillaires envahis (niveau 1).

La présence des récepteurs hormonaux au niveau tumoral ne modifiait pas les résultats dans l'étude BCIRG 001 (niveau 1). Dans l'étude PACS 01, l'étude rétrospective des résultats selon l'expression des RH montrait que les patientes avec tumeurs RH+ ne tiraient pas de bénéfice du schéma avec docétaxel (niveau 4) [251].

Schéma concomitant ou séquentiel

L'utilisation des approches séquentielles a été initiée par Bonadonna et reprise depuis l'introduction des taxanes. Dans les travaux de Bonadonna, le bras séquentiel n'était pas comparé à un bras concomitant, mais à un bras « alterné » (doxorubicine → CMF vs CMF/Doxorubicine) (niveau 2) [33]. L'étude récente CALGB 9741 a comparé un schéma classique à un schéma dose-dense et parallèlement une administration séquentielle à une administration concomitante (niveau 1) [55]. Il faut noter que dans le bras concomitant, seuls le cyclophosphamide et la doxorubicine étaient administrés de manière concomitante alors que le Paclitaxel étant administré de manière séquentielle après l'AC. Il n'était pas constaté de différence d'efficacité entre les bras concomitant et séquentiel.

Tableau 8. Caractéristiques des patientes

	CALGB 9344 (niveau 1)	NSABP B-28 (niveau 1)	BCIRG 01 (niveau 1)	PACS 01 (niveau 1)
Nombre de pts	3 170	3 060	1 491	1 993
Préménopausées (%)	62	49	49	61
RH + (%)	65	66	76	79
≥ 4 N+ (%)	5	30	38	38
TAM (%)	70	85	69	67
	Séquentiel	Séquentiel	Concomitant	Séquentiel

Tableau 9. Survie sans récurrence et survie globale à 5 ans des études avec taxanes

	CALGB 9344 AC + P AC (niveau 1)		NSABP B-28 AC + P AC (niveau 1)		BCIRG 01 TAC FAC (niveau 1)		PACS 01 3 FEC + 3T 6 FEC (niveau 1)	
SSR	64	58	76	72	75	68	77	73
Bénéfice (p)	+ 5 % (0,002)		+ 4 % (0,008)		+ 7 % (0,001)		+ 5 % (0,01)	
SG	74	68	85	85	86	81	91	84
Bénéfice (p)	+ 3 % (0,006)		+ 0 % (0,46)		+ 6 % (0,008)		+ 4 % (0,01)	

Dans les études BCIRG 01 et PACS 01 comportant du docétaxel, il existe une différence notable de toxicités entre le schéma concomitant (TAC) et le schéma séquentiel (3 FEC 100 suivis de 3 docétaxel) (niveau 4). Sans filgastrim, l'incidence des neutropénies fébriles est de 24,7 % dans le bras TAC du BCIRG 01 *versus* 2,9 % dans le bras 3 FEC 100 suivis de 3 taxotère de l'essai PACS 01. Enfin, une étude en phase adjuvante (étude RAPP 01) comparant 4 cures de AC 60 à 4 cures de AT (adriamycine 50 mg/m², docetaxel 75 mg/m²) a été arrêtée après inclusion de 600 patientes en raison d'une importante toxicité hématologique du bras associant adriamycine et taxotère (niveau 2) [35]. Des neutropénies fébriles étaient constatées dans 14 % des cycles avec le traitement AT et 2 % des cycles avec le

traitement AC. Cette toxicité hématologique a été responsable de deux décès pour septicémies dans le bras AT. Un schéma concomitant avec anthracycline et docetaxel impose en phase adjuvante l'adjonction systématique de G-CSF dans les intercures.

Posologie

Doses conventionnelles

Anthracyclines (Tableau 10)

L'étude CALGB 8541 a comparé 3 doses différentes d'adriamycine dans le protocole AC : 30, 40 et 60 mg/m² (niveau 1) [42]. Avec un

Tableau 10. Escalade de dose des anthracyclines

	Pts	Chimiothérapie	Suivi (ans)	SSR	SG
CALGB 8541 (niveau 1)	1 550 N+	FAC 30	9	56	72
		FAC 40		61*	77*
		FAC 60		66*	78*
CALGB 9344 (niveau 1)	3 121 N+	4 AC 60	5	69	79
		4 AC 75		66	79
		4 AC 90		67	77
FASG 01 (niveau 1)	621 N+	3 FEC 50	10	42,5	56,6
		3 FEC 75		43,6	59,7
		6 FEC 50		53,4	64,3
FASG 05 (niveau 1)	565 N+	6 FEC 50	5	55	65
		6 FEC 100		66*	77*

Tableau 11. Chimiothérapie haute dose

Auteur	Pts	Chimiothérapie	Résultats
Bergh, 2000 (niveau 1)	525	CPM Thiotepa Carboplatin	SSP dans le bras conventionnel (↑) (mais dose d'épirubicine plus élevée dans ce bras) Pas de différence significative en termes SG
Peters, 2005 (niveau 1)	785	CPM Cisplatine BCNU	Pas de différence significative en termes de SSP et SG
Roché, 2003 (niveau 2)	314	CPM Mitoxantrone Melphalan	SSP dans le bras CHD (↑). Pas de différence significative en termes de SG
Gianni, 1997 (niveau 2)	382	CHD Séquentielle	Pas de différence significative en termes de SSP et SG
Zander, 2004 (niveau 2)	302	CPM Thiotepa Mitoxantrone	Pas de différence significative en termes de SSP et SG
Rodenhuis, 2003 (niveau 1)	885	CPM Thiotepa Carboplatine	Pas de différence significative en SSP et SG Différence significative dans le sous-groupe > 10 N+
Tallman, 2003 (niveau 1)	540	CPM Thiotepa	Pas de différence significative en termes de SSP et SG
Leonard, 2004 (niveau 1)	605	CPM Thiotepa	Pas de différence significative en termes de SSP et SG
Coombes, 2005 (niveau 2)	281	CPM Thiotepa Carboplatine	Pas de différence significative en termes de SSP et SG
Basser, 1999 (niveau 2)	344	Epirubicine CPM × 4 cycles séquentiel	Pas de différence significative en termes de SSP et SG

SSP = survie sans progression ; CHD = chimiothérapie haute dose ; SG = survie globale ; S = significatif ; NS = non significatif ; CPM = cyclophosphamide

recul de 9 ans, la survie globale était significativement supérieure pour la dose supérieure et intermédiaire par rapport à la dose inférieure. L'escalade de dose se poursuivait avec l'étude CALGB 9344 comparant 60, 75 et 90 mg/m² d'adriamycine (niveau 1) [155]. Il n'était pas constaté d'amélioration de la survie avec l'escalade de dose.

Des études d'escalade de dose ont aussi été menées avec l'épirubicine. L'étude FASG 01 a comparé 3 cures de FEC 50 à 3 cures de FEC 75 et 6 cures de FEC 50 [128]. La survie sans récurrence et la survie globale étaient significativement supérieures pour le bras 6 × FEC 50 (niveau 2). L'étude FASG 05 comparait ensuite 6 cures de FEC 50 à 6 cures de FEC 100 chez des patientes de mauvais pronostic (niveau 1) [125]. Le doublement de la dose d'épirubicine permettait d'obtenir une augmentation significative de la survie sans récurrence et de la survie globale.

Taxanes

Il n'existe pas d'études d'escalade de dose de taxanes en phase adjuvante. Il est possible de comparer les toxicités constatées avec 175 mg/m² de paclitaxel dans l'étude CALGB 9344 et 225 mg/m² de paclitaxel dans l'étude NSABP B-28. Les toxicités rapportées dans l'étude CALGB 9344 étaient essentiellement des neutropénies de grade 4 dans 16 % des cas, des neutropénies fébriles dans 11 % des cas et des neurotoxicités de grade 4 dans 3 % des cas. En augmentant la dose de paclitaxel dans l'essai NSABP B-28, le taux de neutropénie de grade 4, de neutropénie fébrile et de neuropathie augmentait significativement.

Recommandations. Concernant le type de chimiothérapie adjuvante

Nous recommandons l'usage d'une anthracycline dans la chimiothérapie (grade A).

Pour les tumeurs avec atteinte ganglionnaire, nous recommandons l'usage d'un taxane (grade A). Il n'y a pas de démonstration de la supériorité d'un schéma concomitant (anthracyclines et taxanes) par rapport à un schéma séquentiel. Pour des raisons de toxicité, nous privilégions un schéma séquentiel. L'utilisation d'une administration concomitante d'anthracycline et de taxane (protocole TAC) est néanmoins une option à condition d'utiliser un G-CSF en prophylaxie (accord d'experts). Face à une tumeur exprimant fortement les récepteurs hormonaux, le bénéfice apporté par l'usage d'un taxane est probablement moindre et une chimiothérapie avec anthracycline et sans taxane reste une option (accord d'experts).

Si le risque de décès par cancer du sein à 10 ans est supérieur ou égal à 10 %, la chimiothérapie recommandée sera :

- pour les tumeurs, N+, RH– (grade A) :
 - 3 FEC 100 + 3 docetaxel 100 ou
 - 4 AC 60 + 4 paclitaxel 175 ou
 - 6 TAC (à condition d'utiliser un G-CSF en prophylaxie)
- pour les tumeurs N+, RH+ (grade A) :
 - 3 FEC 100 + 3 docetaxel 100 ou
 - 4 AC 60 + 4 paclitaxel 175 ou
 - 6 TAC (à condition d'utiliser un G-CSF en prophylaxie) ou
 - 6 FEC 100
- pour les tumeurs N– (grade A) :
 - 6 FEC 100 ou
 - 4 AC 60

Les recommandations concernant l'utilisation du trastuzumab en situation adjuvante sont abordés dans le chapitre « prise en charge des patientes présentant une tumeur surexprimant HER2 ».

Haute dose avec support ématopoïétique

Le tableau 11 résume les données concernant les études testant la chimiothérapie à haute dose avec support hématopoïétique. Aucune n'a montré un bénéfice en survie globale (niveau 1). Un bénéfice en survie sans progression dans le ras « haute dose » a été mis en évidence dans 2 études pour l'ensemble des patientes (niveau 2) et dans une étude pour un sous-groupe (niveau 4).

Intervalle entre 2 cures

L'intervalle classique entre 2 cures de chimiothérapie est de 3 semaines.

Deux études récentes ont étudié un raccourcissement de l'intercure. L'étude CALGB 9741 a comparé des intercures de 2 et 3 semaines en utilisant doxorubicine, cyclophosphamide et paclitaxel (niveau 1) [55]. Il existe un avantage en survie sans récurrence et survie globale pour le bras « dose-dense » (niveau 1). Une deuxième étude a été récemment présentée avec du paclitaxel à un rythme hebdomadaire (niveau 2) [194]. Les informations à tirer de cette étude sont brouillées par le fait que les 2 bras de l'étude recevaient aussi du paclitaxel toutes les 3 semaines.

Bibliographie

- Adair F, Berg J, Joubert L, et al. (1974) Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 33: 1145-50
- ADASP (Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology) (2001) Recommendations for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Surg Pathol* 25: 961-3
- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. (2000) Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet* 355: 1869-74
- AJCC (American Joint Committee on Cancer) (2003) « Cancer staging handbook. TNM Classification of malignant tumors. Springer, Sixth Edition, pp. 257-81
- Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. (2002) Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *ASCO* (abst. 143)
- Amadori D, Nanni O, Marangolo M, et al. (2000) Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 18: 3125-34
- Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. (1982) Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer: a 20-year experience at the Marseilles Cancer Institute. *Cancer* 49: 30-4
- ANAES (2002) Technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Rapport d'étape. Études d'évaluation économiques et études d'évaluation technologiques. Octobre
- ANAES (2003) The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES. *Gynecol Obstet Fertil* 3: 567-71
- Andersen J, Poulsen HS (1989) Immunohistochemical estrogen receptor determination in paraffin-embedded tissue. Prediction of response to hormonal treatment in advanced breast cancer. *Cancer* 64 (9): 1901-8
- André F, Kallil A, Massard C, et al. (2004) High mitotic grade is a predictive factor for the benefit of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: results from 2 randomized trials. *ESMO* (abst. 232P)
- Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al. (1998) C-erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16: 1340-9
- ATAC trialist group (2002) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359 (9324): 2131-9
- ATAC trialist group (2005) Results of the ATAC (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-2
- Axelsson CK, Rank F, Blichert-Toft M, et al. (2000) Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors < 10 mm – the DBCG experience. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol* 39: 283-9
- Barranger E, Antoine M, Grahek D, et al. (2004) Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J Surg Oncol* 86: 128-33
- Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. (2005) An axilla scoring system to predict non sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* (in press)
- Barth A, Craig PH, Silverstein MJ (1997) Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 79: 1918-22
- Bartlett J, Mallon E, Cooke T (2003) The clinical evaluation of HER-2 status: which test to use? *J Pathol* 199 (4): 411-7, 418-23
- Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al. (2005) Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 23: 2162-71
- Basser RL, To LB, Collins JP, et al. (1999) Multicycle high-dose chemotherapy and filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor cells in women with high-risk stage II or III breast cancer: five-year follow-up. *J Clin Oncol* 17: 82-92
- Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. (2003) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 98 (9): 1802-10
- Bayo-Calero JL, Mayordomo-Cámara JI, Sánchez-Rovira P, et al. (2004) A multicenter study with Trastuzumab and Vinorelbine as first and 2nd line treatment in patients (pts) with Her2 positive Metastatic Breast Cancer (MBC). San Antonio Breast Cancer Symposium (abst. 5069)
- Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, et al. (2000) Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 356: 1384-91. Erratum in : *Lancet* 356: 2196
- Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. (2005) Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 23 (9): 1934-40
- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. (2004) Effects of improvements in chemotherapy on disease free and overall survival of estrogen-receptor negative, node positive breast cancer: 20-years experience of the CALGB and US Breast Intergroup. *SABCS* (abst. 29)
- Bilous M, Dowsett M, Hanna W, et al. (2003) Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod Pathol* 16 (2): 173-82
- Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA (1996) Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 14 (5): 1718-29
- Bloom HJG, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 11: 359-77
- Bobin JY, Carrier P, Constantinesco A, et al. (2003) Recommandation pour le marquage lymphatique et la biopsie du GS dans le cancer du sein T0 T1 T2 N0 M0. In : nouvelles techniques, nouvelles thérapies : nouvelles stratégies, XXV^{es} journées nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Éd. Springer-Verlag France
- Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. (1994) Ovarian ablation *versus* goserelin with or without tamoxifen in pre-menopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 5 (4): 337-42
- Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M, et al. (2005) Switching to anastrozole *vs* continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *ASCO* (abst. 526)
- Bonadonna G, Zambetti M, Moliterni A, et al. (2004) Clinical relevance of different sequencing of Doxorubicin and Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 1614-20
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ (2000) Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 232: 81-9
- Brain EG, Bachelot T, Serin D, et al. (2004) Phase III trial comparing adriamycin doctaxel (AT) with adriamycin cyclophosphamide (AC) in the adjuvant treatment of high-risk node negative (pN0) and limited node positive (pN+ ≤ 3) breast cancer (BC) patients (pts): First analysis of toxicity. *ASCO* (abst. 617)
- Braun S, Pantel K, Mueller P, et al. (2000) Cytokeratin positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer. *N Engl J Med* 342: 525-33

37. Brodie AH, Mouridsen HT (2003) Applicability of the intratumor aromatase preclinical model to predict clinical trial results with endocrine therapy. *Am J Clin Oncol* 26 (4): S17-S26
38. Brodie AM, Njar VC (1996) Aromatase inhibitors and breast cancer. *Semin Oncol* 23 (4 Suppl. 9): 10-20
39. Brown RW, Allred CD, Clark GM, et al. (1996) Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2: 585-92
40. Brueggemeier RW (2002) Overview of the pharmacology of the aromatase inactivator exemestane. *Breast Cancer Res Treat* 74 (2): 177-85
41. Budd GT, Green S, O'Bryan RM, et al. (1995) Short-course FAC-M *versus* 1 year of CMFVP in node-positive, hormone receptor-negative breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 13: 831-9
42. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. (1998) Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 205-11
43. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, et al. (1999) Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 177: 445-9
44. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. (2001) Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (10): 2722-30
45. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M (2001) Steering committee on clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 165: 166-73
46. Carlsson J, Nordgren H, Sjostrom J, et al. (2004) HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer* 90 (12): 2344-8
47. Carney WP, Neumann R, Lipton A, et al. (2004) Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5 (2): 105-16
48. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL (2000) Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 113: 259-65
49. Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181-7
50. Cell markers and cytogenetics committees, college of American Pathologists (2002) Clinical Laboratory Assays for Her2/neu amplification and overexpression. *Arch Pathol Lab Med* 126: 803-8
51. Chaggar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. (2004) Validation of subareolar and periareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 139: 614-8
52. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. (2003) Gene expression profiling predicts therapeutic response to docetaxel in breast cancer patients. *Lancet* 362: 280-7
53. Chao C, Abell T, Martin RC 2nd, McMasters KM (2004) Intraoperative frozen section of sentinel nodes: a formal decision analysis. *Am Surg* 70: 215-20
54. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. (1999) Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 229: 536-41
55. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. (2003) Randomized trial of dose-dense *versus* conventionally scheduled and sequential *versus* concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21: 1431-9
56. Clayton F (1991) Pathologic correlates of survival in 378 lymph node-negative infiltrating ductal breast carcinomas. Mitotic count is the best single predictor. *Cancer* 68: 1309-17
57. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. (1999) Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17 (9): 2639-48
58. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. (2003) Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29: 361-7
59. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, et al. (2001) Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 8: 13-9
60. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. (2000) Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 584-90
61. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al. (1996) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil *versus* fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 14: 35-45
62. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. (2004) A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350 (11): 1081-92
63. Coombes RC, Howell A, Emson M, et al. (2005) High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Ann Oncol* 16: 726-34
64. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. (1999) Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 354: 896-900
65. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. (2001) Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 193: 593-600
66. Cserni G (2002a) Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 55: 926-31
67. Cserni G (2002b) Sentinel lymph node biopsy as a tool for the staging of ductal carcinoma *in situ* in patients with breast carcinoma. *Surg Today* 32: 99-103
68. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. (2003) European Working Group for Breast Screening Pathology. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 39: 1654-67
69. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. (2004a) Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 57: 695-701
70. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. (2004b) Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 91: 1245-52
71. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, et al., European Working Group for Breast Screening Pathology (2005) Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 103: 358-67
72. Current Trials Working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group (1996) Preliminary results from the cancer research campaign trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88 (24): 1834-9
73. Dabbs DJ, Fung M, Johnson R (2004) The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J* 10: 186-94
74. De la Rochefordière A, Asselain B, Campana F, et al. (1993) Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341: 1039
75. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M (1992) Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 66: 523-7
76. De Mascarel I, MacGrogan G (2003) Strategies for management of axillary lymph nodes in breast cancer. Point of view of the Institut Bergonie. *Ann Pathol* 23: 518-33

77. De Placido S, De Laurentis M, Carlomagno C, et al. (2003) Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 9 (3): 1039-46
78. De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, et al. (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009
79. De Wit, Harbeck N, Thomssen C, et al. (2004) Interim results of a prospective, open-label, multicentre phase II trial of the efficacy and safety of vinorelbine (N) and trastuzumab (H) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 22 (Suppl.) 14S, (abst. 831)
80. Dees EC, Davidson NE (2001) Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 28 (4): 322-31
81. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R (1997) Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 43 (2): 183-90
82. Delozier T, Spielmann M, Mace-Lesec'h J, et al. (2000) Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. *Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer Breast Group. J Clin Oncol* 18 (20): 3507-12
83. Denoux Y, Arnould L, Fiche M, et al. (2003) Recherche de l'amplification d'HER2. La CISH est-elle une alternative à la technique FISH ? *Ann Pathol* 23: 617-22
84. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, et al. (1987) Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 475-81
85. Diaz LK, Hunt K, Ames F, et al. (2003) Histologic localization of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Am J Surg Pathol* 27: 385-9
86. Diaz NM (2001) Laboratory testing for HER2/neu in breast carcinoma: an evolving strategy to predict response to targeted therapy. *Cancer Control* 8: 415-8
87. Diel IJ, Kaufmann M, Goerner R, et al. (1992) Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 10: 1534-9
88. Donegan WL, Stine SB, Samter TG (1993) Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 72: 778-82
89. Dowlatshahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ (2001) Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 8: 675-81
90. Dowsett M (2004) Biomarker investigations from the ATAC trial: the role of TAO1. *Breast Cancer Res Treat* 87 (Suppl. 1): S11-8
91. Dowsett M, Stein RC, Coombes RC (1992) Aromatization inhibition alone or in combination with GnRH agonists for the treatment of premenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 43 (1-3): 155-9
92. Durand JC, Hery M (1991) Atelier chirurgical. *Bull Cancer Radiother* 78: 89-94
93. Earl H, Gray R, Kerr D, Lee M (1997) The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9 (3): 141-3
94. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (1996) Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 348: 1189-96 (abst. 9036)
95. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (1998a) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352: 930-42
96. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (1998b) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 351 (9114): 1451-67
97. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717
98. Edwards DP, Chamness GC, McGuire WL. (1979) Estrogen and receptor proteins in breast cancer. *Biochem Biophys Acta* 560: 457-86
99. Ellis IO, Bartlett J, Dowsett M, et al. (2004) Best Practice No 176: Updated recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol* 57: 233-7
100. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. (2001) Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19 (18): 3808-16
101. Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, et al. (2004) Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 10: 94-100
102. Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19: 403
103. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. (2002) Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 1800-8
104. Extra JM, Cognetti F, Chan S, et al. (2003) First-line trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel *versus* docetaxel alone in women with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results from a randomised phase II trial (M77001). *San Antonio Breast Cancer Symposium, Abst. 217*
105. Faneyte F, Schrama JG, Peterse JL, et al. (2003) Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 88: 406-12
106. Featherstone C, Harnett AN, Brunt AM (1999) Ultrasound localization of the ovaries for radiation-induced ovarian ablation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 11 (6): 393-7
107. Featherstone CJ, Harnett AN, Brunt AM, Johnson L (2002) Methods of ovarian suppression used in the UK. *Breast* 11 (1): 23-9
108. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, et al. (1999) Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *Am Coll Surg* 188: 248-54
109. Ferrari E, Benhamou M, Baudouy M (2004) Cardiotoxicity associated with trastuzumab (herceptin). An undesired effect leads towards a model of cardiac insufficiency *Arch Mal Coeur Vaiss* 97 (4): 333-7. Review French
110. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. (1983) Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 52: 1551-7
111. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. (1990) Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8: 1483-96
112. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. (1996) Five *versus* more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 88 (21): 1529-42
113. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N (2001) Five *versus* more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 93 (9): 684-90
114. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. (1988) Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 6: 1076-87
115. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L (1984) Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral breast cancer. *Cancer* 54: 3002-11
116. Fitzgibbons PL, LiVolsi VA (2000a) Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel lymphadenectomy. Surgical pathology committee of the college of american pathologists, and the association of directors of anatomic and surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 24: 1549-51
117. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. (2000b) Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124: 966-78

118. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, et al. (2004) Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 57: 73-6
119. Fortunato L, Amini M, Farina M, et al. (2004) Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer: is the glass half full or half empty? *Ann Surg Oncol* 11: 1005-10
120. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF (2004) Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 90 (3): 590-4
121. Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D (2003) Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 4: 120-5
122. Fountzilas G, Christodoulou C, Tsavdaridis D, et al. (2004) Related Articles, Links. Paclitaxel and gemcitabine, as first-line chemotherapy, combined with trastuzumab in patients with advanced breast cancer: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Cancer Invest* 22 (5): 655-62
123. Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, et al. (2001) Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol* 12 (11): 1545-51
124. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C (2004) Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg* 239: 859-65
125. French Adjuvant Study Group (2001) Benefit of high dose Epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy of node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5 years follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 19: 602-11
126. Freneau P, Nos C, Vincent-Salomon A, et al. (2002) Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes: a rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. *Mod Pathol* 15: 641-6
127. Fuhrman GM (2004) Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma *in situ* and other controversial indications. *Am Surg* 70: 403-6
128. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, et al. (2003) Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicine-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 21: 298-305
129. Galper S, Recht A, Silver B, et al. (2000) Is radiation alone adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery? Implications for treatment after a positive sentinel node biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 125-32
130. Gasparini G, Morabito A, De Sio L, et al. [227] (2003) Preliminary clinical results of a randomized phase IIb study of weekly paclitaxel (PCT) trastuzumab (T) as first-line therapy of patients (pts) with HER2/neu positive metastatic breast cancer (MBC). San Antonio Breast Cancer Symposium, Abst. 227
131. Gebauer G, Fehm T, Merkle E, et al. (2003) Micrometastases in axillary lymph nodes and bone marrow of lymph node-negative breast cancer patients – prognostic relevance after 10 years. *Anticancer Res* 23: 4319-24
132. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. (2002) Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 20 (3): 751-7
133. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, et al. (2004) Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 5: 52-8
134. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. (1997) Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results. *J Clin Oncol* 15: 2312-21
135. Gluck S (2002) The expanding role of epirubicin in the treatment of breast cancer. *Cancer Control* 9 (2 Suppl): 16-27
136. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-401
137. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. (2003) Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 3357-65
138. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KL, et al. (1999) Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 17: 2365-70
139. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. (2003) A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349 (19): 1793-802
140. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. (2004) Updated analysis on the NCIC CTG MA17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in post menopausal women with early stage breast cancer randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. ASCO, Abst. 847
141. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al. (2004) ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 30: 475-9
142. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE (2005) Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 92: 438-42
143. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. (2000) Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 232: 1-7
144. Gullick WJ, Love SB, Wright C, et al. (1991) C-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 63: 434-8
145. Guterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. (1992) Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J Clin Oncol* 10: 1049-56
146. Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, et al. (2000) Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 41: 1682-8
147. Hannah W, Kahn HJ, Pienkowska M, et al. (2001) Defining a test for HER2/neu evaluation in breast cancer in the diagnostic setting. *Mod Pathol* 14: 677-85
148. Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. (2004) Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg* 139: 634-9
149. Hansen S, Grabau DA, Sorensen FB, et al. (2000) The prognostic value of angiogenesis by Chalkley counting in a confirmatory study design in 836 breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 6: 139-46
150. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, et al. (2004) Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5: 348-52
151. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, et al. (2003) Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27 (1): 11-5
152. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC (1999) Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer *J Clin Oncol* 17: 1474-82
153. Hauser-Kronberger C, Dandachi N (2004) Comparison of chromogenic *in situ* hybridization with other methodologies for HER2 status assessment in breast cancer. *J Mol Histol* 35 (6): 647-53
154. Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ, et al. (1993) Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference. *Cytometry* 14: 482-5
155. Henderson CI, Berry DA, Demetri GD, et al. (2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 976-83
156. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C (1999) International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 86: 2668-73

157. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. (1998) Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 52: 227-37
158. Hofman M (2004) Comparison of chromogenic *in situ* hybridization (CISH) with FISH & IHC for the assessment of HER2 status and prediction of response to therapy: analysis from a study of trastuzumab monotherapy. *Ann Oncol*, abst. ESMO
159. Howell A, Harland RN, Barnes DM, et al. (1987) Endocrine therapy for advanced carcinoma of the breast: relationship between the effect of tamoxifen upon concentrations of progesterone receptor and subsequent response to treatment. *Cancer Res* 47 (1): 300-4
160. Hughes LL, Gray RJ, Solin LJ, et al. (2004) Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. *Cancer* 101 (5): 969-72
161. Ingle JN (2005) Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention settings. *Clin Cancer Res* 15; 11 (2 Pt 2): 900s-5s
162. Isola J, Tanner M (2004) Chromogenic *in situ* hybridization in tumor pathology. *Methods Mol Med* 97: 133-44
163. Jabro G, Wazer D, Ruthazer R, et al. (1999) The importance of local-regional radiotherapy with conventional or high-dose chemotherapy in the management of breast cancer patients with > 10 positive axillary nodes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 44 (2): 273-80
164. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, et al. (1999) Specificity of Herceptest™ in determining HER/neu Status of breast cancers using FDA-approved scoring system. *J Clin Oncol* 17: 1983-7
165. Jacobs TW, Mc Gown AM, Yaziji H, et al. (2000) Her-2/neu protein expression in breast cancer evaluated by immunohistochemistry. A study of interlaboratory agreement. *Am J Clin Pathol* 113: 251-8
166. Jakeszc R, Samonigg H, Greil R, et al. (2005) Extended adjuvant treatment with anastrozole: results from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6a (ABCSG 6A). *ASCO*, Abst. 527
167. Jastrzebski T, Kopacz A, Lass P (2002) Comparison of peritumoral and subareolar injection of Tc99m sulphur colloid and blue-dye for detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 5: 159-61
168. Jensen EV (1975) Estrogen receptors in hormone-dependent breast cancers. *Cancer Res* 35: 3362-4
169. Jin KH, Heerd AS, Cody HS, Van Zee KJ. (2002) Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J* 8: 356-61
170. John M, Kriebel-Schmitt R, Stauch M, et al. [221] (2003) Weekly paclitaxel plus trastuzumab shows promising efficacy in advanced breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, Abst. 221
171. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. (2002) Goserelin *versus* cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20 (24): 4628-35
172. Kader HA, Jackson J, Mates D, et al. (2001) Tubular carcinoma of the breast: a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 7: 8-13
173. Kaufmann M, Schmid H, Kiesel L, Klinga K (1988) Therapy with gonadotropin releasing hormone agonists (zoladex) in premenopausal females with metastatic breast cancer. *Geburthshilfe Frauenheilkd* 48 (7): 528-32
174. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM (2004) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 188: 49-61
175. Kelly T, Kim J, Patrick R, et al. (2003) Axillary lymph node metastases in patients with a final diagnosis of ductal carcinoma *in situ*. *Am J Surg* 186: 368-70
176. Keyomarsi K, Tucker SL, Bedrosian I (2003) Cyclin E is a more powerful predictor of breast cancer outcome than proliferation. *Nat Med* 9: 152
177. King TA, Ganaraj A, Fey JV, et al. (2004) Cytokeratine-positive cells in sentinel nodes in breast cancer are not random events: experience in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer* 101: 926-33
178. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma *in situ* and ductal carcinoma *in situ* with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 7: 636-42
179. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. (2001) Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist *versus* LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19 (2): 343-53
180. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2 (6): 335-9, discussion 340
181. Krag D, Single RM (2003) Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol* 10: 1152-9
182. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. (2004) NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 11 (3 Suppl): 208S-10S
183. Kuske RR, Hayden D, Bischoff R, et al. (1996) The impact of extracapsular axillary nodal extension (ECE) with and without irradiation on patterns of failure and survival from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 277
184. Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, et al. (2004) Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 199: 856-62
185. Langer I, Marti WR, Guller U, et al. (2005) Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastasis: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 241: 152-8
186. Law M, Chow LW, Kwong A, Lam CK (2004) Sentinel lymph node technique for breast cancer: radiation safety issues. *Semin Oncol* 31: 298-303
187. Leonard CE, Corkill M, Tompkin J, et al. (1995) Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 13: 47-53
188. Leonard RC, Lind M, Twelves C, et al. (2004) Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group. Conventional adjuvant chemotherapy *versus* single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 96: 1076-83
189. Leung SF, Tsao SY, Teo PM, et al. (1991) Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol* 64 (762): 537-8
190. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. (1998) Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol* 16: 2651-8
191. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. (2003) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 21 (21): 3965-71.
192. Lipton A, Ali SM, Litzel K, et al. (2003) Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole *versus* tamoxifen. *J Clin Oncol* 21 (10): 1967-72
193. Llatjos M, Castella E, Fraile M et al. (2002) Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 96: 150-6
194. Loesch D, Greco FA, O'Shaughnessy J, et al. (2004) A randomized, multicentric phase III trial comparing regimens of doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for patients with high risk breast cancer. *SABCS* (abst. 28)
195. Lonning PE (2004) Aromatase inhibitors in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 11 (2): 179-89
196. Look MP, Van Putten WL, Duffy MJ, et al. (2002) Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen

- activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 94: 116-28
197. Loprinzi C, Ravdin PM (2003) Decision-making for patients with respectable breast cancer: Individualized decisions for and by patients and their physicians. *Journal of the National Cancer Network* 1: 189-196
 198. Louis-Sylvestre C, Clough KB, Asselain B et al. (2004) Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 22: 97-101
 199. Love RR, Duc NB, Havighurst TC, et al. (2003) Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 21 (3): 453-7
 200. Lucci A Jr, Kelemen PR, Miller C 3rd, et al. (2001) National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 192: 453-8
 201. Luftner D, Cheli C, Mickelson K, et al. (2004) ADVIA Centaur HER-2/neu shows value in monitoring patients with metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 19 (3): 175-82
 202. Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK (1999) Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 85: 1530-6
 203. Maiorano E, Mazzarol GM, Pruneri G, et al. (2003) Ectopic breast tissue as a possible cause of false-positive axillary sentinel lymph node biopsies. *Am J Surg Pathol* 27: 513-8
 204. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. (2003) Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. ASCO (abst. 12)
 205. Manders P, Tjan-Heijnen VC, Span PN, et al. (2004) Predictive impact of urokinase-type plasminogen activator: plasminogen activator inhibitor type-1 complex on the efficacy of adjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Cancer Res* 64: 659-64
 206. Mansel RE, Goyal A (2004) European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 31: 304-10
 207. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. (2005) Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352: 2302-13
 208. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. (2003) GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 14: 833-42
 209. Mathieu MC (2003) Histopathological analysis of sentinel lymph node in breast cancer. The experience of Institut Gustave-Roussy. *Ann Pathol* 23: 508-17
 210. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, et al. (2004) The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 40: 342-51
 211. McMasters KM, Chao C, Wong SL, et al. (2002) Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ*: a proposal. *Cancer* 95: 15-20
 212. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. (2000) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 18: 2560-6
 213. McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, et al. (2001) Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multi-institutional study. *Ann Surg* 233: 676-87
 214. Ménard S, Casalini P, Campiglio M, et al. (2001) HER2 overexpression in various tumor types, focussing on its relationship to the development of invasive breast cancer. *Ann Oncol* 12 (Suppl 1): S15-9. Review
 215. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, et al. (2003) Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol* 10: 1166-70
 216. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, et al. (1998) Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Int J Cancer* 76 (3): 325-30
 217. Miller WR (1999) Biology of aromatase inhibitors: pharmacology/endocrinology within the breast. *Endocr Relat Cancer* 6 (2): 187-95
 218. Millis RR, Springall R, Lee AH, et al. (2002) Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer* 86: 396-401
 219. Misset JL, di Palma M, Delgado M, et al. (1996) Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 14: 1136-45
 220. Molina R, Jo J, Fillela X (1997) Serum levels of c-erbB2 in patients with malignant and non malignant diseases. *Tumour Biol* 18: 188-96
 221. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. (1991) Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 9: 1124-30
 222. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. (2004) The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 240: 462-8
 223. Nano MT, Kollias J, Farshid G, et al. (2002) Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 89: 1430-4
 224. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (2001) Adjuvant Therapy for Breast Cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 5-15
 225. Nos C, Harding-MacKean C, Freneaux P, et al. (2003) Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 90: 1354-60
 226. Olivotto IA, Bajdik C, Ravdin PM, et al. (2004) An independent population-based validation of the adjuvant decision-aid for stage I-II breast cancer. ASCO (abst. 522)
 227. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D (1998) Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 83: 948-55
 228. Orr RK (1999) The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 6: 109-16
 229. Osborne CK, Schiff R (2003) Growth factor receptor cross-talk with estrogen receptor as a mechanism for tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast* 12 (6): 362-7
 230. Osborne CK, Shou J, Massarweh S, et al. (2005) Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer. *Clin Cancer Res* 11 (2 Pt 2): 865s-70s
 231. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, et al. (1999) Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 353: 1641-8
 232. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, et al. (1998) Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 34 (5): 632-40
 233. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. (2002) Real-world performance of HER2 testing – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Natl Cancer Inst* 94: 852-4
 234. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, et al. (2001) Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 88: 860-4

235. Patel NA, Piper G, Patel JA, et al. (2004) Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 70: 696-9
236. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. (2004) Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 (10): 759-69
237. Pelosi E, Baiocco C, Ala A, et al. (2003) Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 24: 519-23
238. Pelosi E, Bello M, Giors M, et al. (2004) Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 45: 220-5
239. Penault-Llorca F, Balaton A, Sabourin JC, Le Doussal V (2002) Évaluation immunohistochimique du statut HER2 dans les carcinomes mammaires infiltrants : mise au point du protocole technique et de la lecture des résultats – Recommandations. *Ann Pathol* 22: 150-7
240. Penault-Llorca F, Cayre A (2004) Statut actuel des tests HER2. *Bull Cancer* 91 (Spécial): S211-5
241. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, et al. (2005) NCCTG N9831: May 2005 update. Présentation à l'ASCO. Non abstracté. <http://www.asco.org>
242. Petit T, Wilt M, Velten M, et al. (2004) Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomérase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracyclines-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 40: 205-11
243. Peters WP, Rosner GL, Vredenburg JJ, et al. (2005) Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support *versus* intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13. *J Clin Oncol* 23: 2191-200
244. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. (2001) Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3103-10
245. Piccart-Gebhart MJ (2005) First results of the HERA trial. Présentation à l'ASCO. Non abstracté. <http://www.asco.org>
246. Pico C, Martin M, Jara C, et al. (2002) Epirubicin-cyclophosphamide (EC) chemotherapy plus tamoxifen (T) administered concurrent (Con) *versus* sequential (Sec): randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer (BC) patients. GEICAM 9401 study. ASCO (abst. 144)
247. Pierce LJ, Obermann HA, Strawderman MH, et al. (1993) Is an axillary boost necessary in node positive stage II disease in the presence of microscopic extracapsular extension? *Breast cancer Res Treat* 27: 152 (abst.)
248. Pierquin B, Owen R, Maylin C, et al. (1980) Radical radiation therapy of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 17-24
249. Poikonen P, Saarto T, Elomaa I, et al. (2000) Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 36 (1): 43-8
250. Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA, et al. (1996) Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 10: 2731-7
251. Putzai L, Rouzier R, Rajan R, et al. (2004) Microtubules associated protein TAU is a predictive marker and modulator of response to paclitaxel-containing preoperative chemotherapy in breast cancer. SABCS (abst. 112)
252. Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG (2002) Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 9: 67-71
253. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, et al. (2004) Blue dye *versus* combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 30: 913-7
254. Ragaz J, Jackson S, Le N, et al. (2000) Survival gains of locoregional radiation (RT) in breast cancer with 1-3 positive axillary nodes (N1-3): locoregional recurrences (LocRecs) are NOT a useful guide to predict the benefit of the TRT-An update from the British Columbia (BC) randomised trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 82a (abstr.)
255. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. (1999) Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1689-1700
256. Recht A, Houlihan MJ (1995) Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer* 76: 1491-1512
257. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. (1991) Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 9: 988-96
258. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. (2004) Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 11: 1018-24
259. Robert NJ, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. (2004) Slamom. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin *versus* trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* (Suppl.); 22 (14S): A573
260. Roché H, Fumoleau P, Spielman M, et al. (2004) Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 *versus* 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. SABCS (abst. 27)
261. Roché H, Penault-Llorca F, Sagan C, et al. (2005) Prognostic and predictive values of HER2, PR, ER, and Ki-67 in the PACS 01 trial comparing epirubicin-based chemotherapy to sequential epirubicin followed by docetaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abst. 605)
262. Roché H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B; PEGASE Group. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control*. 2003; 10: 42-7
263. Roché PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al. (2002) Concordance between local and central laboratory testing in the Breast Intergroup Trial N9831. *J Natl Cancer Inst* 94: 855-7
264. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, et al. (2003) Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 349 (1): 7-16
265. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. (2005) Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. Présentation à l'ASCO. Non abstracté. <http://www.asco.org>
266. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, et al. (2003) An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 39 (16): 2318-27
267. Rosen ML, Lesser, Kinne DW, Beattie EJ (1983) Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1, 228 axillary dissections. *Ann Surg* 19: 276-83
268. Rouesse J, Cvitkovic F, de Lalande B, et al. (2002) Concomitant or sequential chemoradiotherapy in operable breast cancer. Final results of a French multicentric phase III study. SABCS (abst. 649)
269. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW (2001) Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 88: 1639-43
270. Rutqvist LE (1990) The significance of hormone receptors to predict the endocrine responsiveness of human breast cancer. *Acta Oncol* 29: 371-7
271. Saidi RF, Dubrick PS, Remine SG, Mittal VK (2004) Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 70: 101-5

272. Sainsbury R (2003) Ovarian ablation as a treatment for breast cancer. *Surg Oncol* 12 (4): 241-50
273. Sasco AJ, Chaplain G, Amoros E, Saez S (1996) Endometrial cancer following breast cancer: Effect of tamoxifen and castration by radiotherapy. *Epidemiology* 7 (1): 9-13
274. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W (2001) Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 77: 165170
275. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U (2002) Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 94: 2542-51
276. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. (2001) Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 19 (10): 2587-95
277. Shannon CM, Aschley S, Smith IE (2003) Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*; 20: 3792-7
278. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. (2002) Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 131: 277-86
279. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. (2003) Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with sutumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 237: 390-8
280. Silverstein M, Skinner K, Lomis T (2001) Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 25: 767-2
281. Silverstein MJ, Giersen ED, Waisman JR, et al. (1994) Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 73: 664-7
282. Simmons RM (2001) Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 193: 206-9
283. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over-expresses HER2. *N Engl J Med* 344 (11): 783-92
284. Stal O, Skoog L, Rutqvist LE, et al. (1994) S-phase fraction and survival benefit from adjuvant chemotherapy or radiotherapy of breast cancer. *Br J Cancer* 70: 1258-62
285. Stephens RW, Brunner N, Janicke F, et al. (1998) The urokinase plasminogen activator system as a target for prognostic studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 52: 99-111
286. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP (2001) Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 93 (6): 456-62
287. Stewart HJ, Forrest AP, Everington D, et al. (1996) Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. *The Scottish Cancer Trials Breast Group. Br J Cancer* 74 (2): 297-9
288. Susnik B, Frkovic-Grazio S, Bracko M (2004) Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer: a case-control study with 15-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 11: 568-72
289. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C (2004) Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Jun* 13 (3): 173-83
290. Swedish Breast Cancer Cooperative Group (1996) Randomized trial of two *versus* five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88 (21): 1543-9
291. Tafra^a L, Lannin DR, Swanson MS, et al. (2001) Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 233: 51-9
292. Tafra^b L (2001) The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 182: 347-50
293. Taghian A, Jeong JH, Mamounias E, et al. (2004) Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomised clinical trials. *J Clin Oncol* 22: 4247-54
294. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, et al. (2003) Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 349: 17-26
295. Tancini B, Bonadonna G, Valagussa P, et al. (1983) Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5 years results of 12 *versus* 6 cycles. *J Clin Oncol* 1: 2-10
296. Tanis PJ, Nieweg OE, Hart AA, Kroon BB (2002) The illusion of the learning phase for lymphatic mapping. *Ann Surg Oncol* 9: 142-7
297. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. (1998) Multicenter randomized clinical trial of goserelin *versus* surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 16 (3): 994-9
298. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. (1998) C-erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 1346-60
299. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, et al. (2005) BIG 1-98 Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs Tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *ASCO (abst. 511)*
300. Tjan-Heijnen VC, Buit P, de Widt-Evert LM, et al. (2001) Micro-metastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel lymph node procedure. *Breast Cancer Res Treat* 70: 81-8
301. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al. (2003) The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 197: 529-35
302. Travagli JP, Atallah D, Mathieu MC, et al. (2003) Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. *Eur J Surg Oncol* 29: 403-6
303. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. (2004) Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22: 1063-70
304. Tse C, Brault D, Gligorov J, et al. (2005) Evaluation of the Quantitative Analytical Methods Real-Time PCR for HER-2 Gene Quantification and ELISA of Serum HER-2 Protein and Comparison with Fluorescence *in situ* Hybridization and Immunohistochemistry for Determining HER-2 Status in Breast Cancer Patients. *Clin Chem* 51: 1093-101
305. Turner RR, Olilla DW, Stern S, Giuliano AE (1999) Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 23: 263-7
306. Van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K (2003) Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat* 82: 39-45
307. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB, et al. (2003) A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 10: 1140-51
308. Van't Veer LJ, Dai H, De Vijver MJ, et al. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-6
309. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, et al. (1997) The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 1069-76
310. Vincent-Salomon A, Mac Grogan G, Couturier J, et al. (2003) Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER2 in breast cancer: results of the french multicentric GEPFICS study. *Histopathology* 42: 337-47
311. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. (2002) Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20 (3): 719-26
312. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al. (1996) Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving sur-

- gery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 35: 649-59
313. Weaver DL (2003) Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 27: 842-5
 314. White RL Jr, Wilke LG (2004) Update on the NSABP and ACOSOG breast cancer sentinel node trials. *Am Surg* 70: 420-4
 315. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. (2001) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 192: 684-9
 316. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. (2002) The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 9: 272-7
 317. Xu L, Song S, Zhu J, et al. (2004) Results of a phase II trial of Herceptin plus Xeloda in patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium (abst. 3049)
 318. Yarnold JR, Bliss JM, Earl H, et al. (2005) Ovarian ablation (OA) in premenopausal women with early breast cancer prescribed 5 years tamoxifen (T) or T plus chemotherapy (CT) - results from the UK NCRI Adjuvant Breast Cancer (ABC) international trial of 2,144 patients. ASCO proceedings
 319. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, et al. (2004) HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA* 291 (16): 1972-7
 320. Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, et al. (2000) High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology* 37: 536-45
 321. Zander AR, Kroger N, Schmoor C, et al. (2004) High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 22: 2273-83
 322. Zarbo RJ, Hammond ME (2003) Conference summary, Strategic Science symposium. Her-2/neu testing of breast cancer patients in clinical practice. *Arch Pathol Lab Med* 127 (5): 549-53
 323. Zarbo RJ, Jones BA, Friedberg RC, et al. (2002) Q-tracks: a College of American Pathologists program of continuous laboratory monitoring and longitudinal tracking. *Arch Pathol Lab Med* 126: 1036-44
 324. Zavotsky J, Hansen N, Brennan M, et al. (1999) Lymph node metastasis from ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Cancer* 85: 2439-43
 325. Zervos EE, Badgwell BD, Abdessalam SF et al. (2001) Selective analysis of the sentinel node in breast cancer. *Am J Surg* 182: 372-6
 326. Zgajnar J, Frkovic-Grazio S, Besic N, et al. (2004) Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients results of a large series. *J Surg Oncol* 85: 82-6
 327. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V (1999) Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol* 15: 475-80